I791794

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I791794 B**

(45)公告日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：108109096 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 03 月 18 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/496 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
A61K31/513 (2006.01) *A61K39/00 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/20 美國 62/645,754

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：費洛提 史蒂芬妮 FERRETTI, STEPHANE (FR)；格雷羅 尼爾森 GUERREIRO, NELSON (AU)；哈利洛維奇 安薩 HALILOVIC, ENSAR (US)；潔伊 賽巴斯汀 JEAY, SEBASTIEN (FR)；朱利安 亞斯崔德 JULLION, ASTRID (BE)；梁 金盛 LIANG, JINSHENG (US)；米列 克里斯多福 MEILLE, CHRISTOPHE (FR)；王 惠菁 WANG, HUI-QIN (US)；沃斯那 詹斯 WUERTHNER, JENS (DE)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：31 共 321 頁

(54)名稱

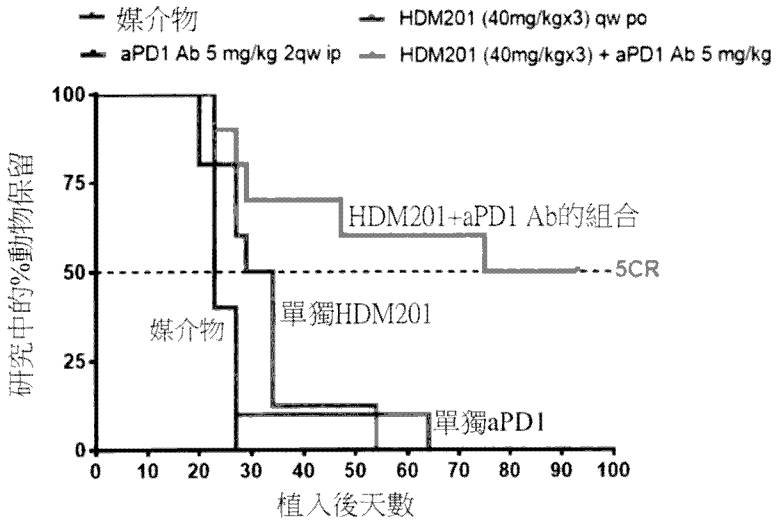
藥物組合

(57)摘要

本發明涉及如下藥物組合，該藥物組合包含(a)結合程式性死亡 1(PD-1)的至少一種抗體分子(例如，人源化抗體分子)，和(b)HDM2-p53 相互作用抑制劑，所述組合用於同時、分開或順序給予，用於在增殖性疾病的治療中使用；涉及包含這種組合藥物組成物；涉及治療患有增殖性疾病的受試者之方法，該方法包括向有需要的受試者給予所述組合；涉及這種組合用於治療增殖性疾病的用途；以及涉及包含這種組合的商業包裝物；所述增殖性疾病為 TP53 野生型腫瘤，特別是 TP53 野生型腎細胞癌(RCC)或 TP53 野生型結腸直腸癌(CRC)。

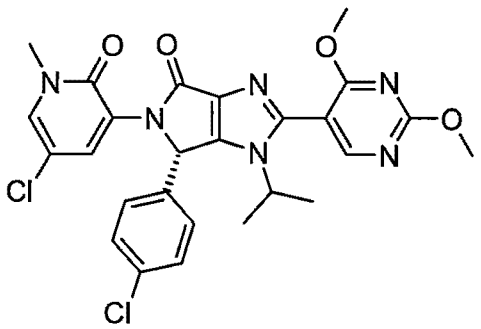
The present invention relates to a pharmaceutical combination which comprises (a) at least one antibody molecule (e.g., humanized antibody molecules) that bind to Programmed Death 1 (PD-1), and (b) a HDM2-p53 interaction inhibitor, said combination for simultaneous, separate or sequential administration for use in the treatment of a proliferative disease, a pharmaceutical composition comprising such combination; a method of treating a subject having a proliferative disease comprising administration of said combination to a subject in need thereof; use of such combination for the treatment of proliferative disease; and a commercial package comprising such combination; said proliferative disease being a TP53 wildtype tumor, in particular TP53 wildtype renal cell carcinoma (RCC) or TP53 wildtype colorectal cancer (CRC).

指定代表圖：


媒介物
aPD1 Ab 5 mg/kg 2qw ip
HDM201 (40mg/kgx3) qw po
HDM201 (40mg/kgx3) + aPD1 Ab 5 mg/kg
研究中的%動物保留
100
75
50
25
0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
植入後天數
HDM201+aPD1 Ab的組合
5CR
單獨HDM201
媒介物
單獨aPD1

【圖 24】

特徵化學式：


O
O
O
N
N
N
N
N
N
O
Cl
Cl

I791794

公告本

【發明摘要】

【中文發明名稱】 藥物組合

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMBINATIONS

【中文】

本發明涉及如下藥物組合，該藥物組合包含 (a) 結合程式性死亡1（PD-1）的至少一種抗體分子（例如，人源化抗體分子），和 (b) HDM2-p53相互作用抑制劑，所述組合用於同時、分開或順序給予，用於在增殖性疾病的治療中使用；涉及包含這種組合藥物組成物；涉及治療患有增殖性疾病的受試者之方法，該方法包括向有需要的受試者給予所述組合；涉及這種組合用於治療增殖性疾病的用途；以及涉及包含這種組合的商業包裝物；所述增殖性疾病為TP53野生型腫瘤，特別是TP53野生型腎細胞癌（RCC）或TP53野生型結腸直腸癌（CRC）。

【英文】

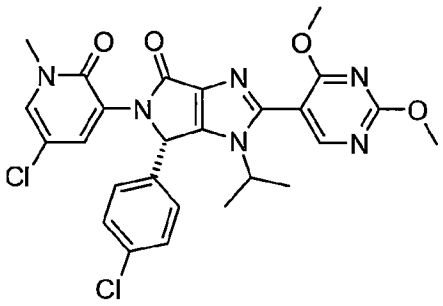
The present invention relates to a pharmaceutical combination which comprises (a) at least one antibody molecule (*e.g.*, humanized antibody molecules) that bind to Programmed Death 1 (PD-1), and (b) a HDM2-p53 interaction inhibitor, said combination for simultaneous, separate or sequential administration for use in the treatment of a proliferative disease, a pharmaceutical composition comprising such combination; a method of treating a subject having a proliferative disease comprising administration of said combination to a subject in need thereof; use of such combination for the treatment of proliferative disease; and a commercial package comprising such combination; said

proliferative disease being a TP53 wildtype tumor, in particular TP53 wildtype renal cell carcinoma (RCC) or TP53 wildtype colorectal cancer (CRC).

【指定代表圖】　　圖24

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 藥物組合

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMBINATIONS

【技術領域】

【0001】 本發明涉及如下藥物組合，該藥物組合包含 (a) 結合程式性死亡1（PD-1，本文也稱為“PD-1抑制劑”）的至少一種抗體分子（例如，人源化抗體分子），和 (b) HDM2-p53相互作用抑制劑（本文也稱為“HMD2抑制劑”），所述組合用於同時、分開或順序給予，用於在增殖性疾病的治療中使用，涉及包含這種組合的藥物組成物；涉及治療患有增殖性疾病的受試者之方法，該方法包括向有需要的受試者給予所述組合；涉及這種組合用於治療增殖性疾病之用途；以及涉及包含這種組合的商業包裝物；所述增殖性疾病係腫瘤，特別是TP53野生型腫瘤，特別是TP53野生型實性瘤，特別是TP53野生型腎細胞癌（RCC）或結腸直腸癌（CRC）。

【先前技術】

【0002】 p53被許多潛在的致瘤過程（包括異常生長訊號、DNA損傷、紫外線、和蛋白激酶抑制劑（Millard M等人 Curr Pharm Design [當前藥物設計] 2011;17:536-559））誘導和激活，並調節控制細胞生長停滯、DNA修復、細胞凋亡和血管生成的基因（Bullock AN和Fersht AR.Nat Rev Cancer [癌症自然評論] 2001;1:68-76；Vogelstein B等人 Nature Education [自然教育] 2010;3(9):6）。

【0003】 人雙微體-2（Human Double Minute-2，HDM2）係p53最重要的調節因子之一。它直接結合p53，抑制其反式激活，並隨後引導其發生細胞質降解（Zhang Y等人 Nucleic Acids Res [核酸研究] 2010;38:6544-6554）。

【0004】 p53係人癌症中最常被滅活的蛋白質之一，所述滅活藉由TP53基因的直接突變（在大約50%的人癌症中發現）（Vogelstein, B等人 Nature [自然] 2000;408:307-310）或藉由抑制機制，如過表現HDM2（Zhao Y等人 BioDiscovery [生物發現] 2013;8:4）來進行。

【0005】 HDM2-p53相互作用的強效且具選擇性的抑制劑（也稱為HDM2抑制劑或MDM2抑制劑，例如NVP-HDM201）已在臨床前細胞和體內模型中顯示恢復p53功能（Holzer P等人 在AACR 2016, 文摘號4855上展示的海報）。

【0006】 T細胞介導針對抗原的免疫響應的能力需要兩種不同的傳訊相互作用（Viglietta, V.等人 (2007) *Neurotherapeutics* [神經病療法] 4:666-675；Korman, A. J.等人 (2007) *Adv.Immunol.* [免疫學進展] 90:297-339）。首先，將已經排列在抗原呈遞細胞（APC）的表面上的抗原呈遞至抗原特異性原初（naive）$CD4^+$ T細胞。這種呈遞藉由T細胞受體（TCR）遞送訊號，該訊號指導T細胞啟動對所呈遞的抗原具有特異性的免疫響應。然後，藉由APC與不同的T細胞表面分子之間的相互作用所介導的多種共刺激性以及共抑制性訊號觸發T細胞的活化和增殖並且最終觸發它們的抑制。

【0007】 程式性死亡1（PD-1）蛋白係T細胞調節因子的擴展的CD28/CTLA-4家族的抑制性成員（Okazaki等人 (2002) *Curr Opin Immunol*[當代免疫學觀點] 14: 391779-82；Bennett等人 (2003) *J. Immunol.*

[免疫學雜誌] 170:711-8）。CD28家族的其他成員包括CD28、CTLA-4、ICOS和BTLA。它係許多腫瘤用來逃避免疫系統攻擊的免疫檢查點通路中的靶標位點之一。建議PD-1作為單體存在，所述單體缺乏其他CD28家族成員特有的未配對半胱胺酸殘基。PD-1在活化的B細胞、T細胞和單核細胞上表現。

【0008】 鑒於免疫檢查點通路在調節對腫瘤的免疫響應方面的重要性，需要開發調節免疫抑制蛋白（如PD-1）活性從而導致免疫系統的活化的新穎組合療法。此類藥劑可用於例如癌症免疫療法和其他病症的治療。

【0009】 結腸直腸癌（CRC）係世界上第三大常見癌症，2012年診斷出約140萬人，並且是癌症死亡的第四大常見原因，死亡人數為694,000（World Cancer Report 2014[2014年世界癌症報告]）。CRC患者的結果與腫瘤中的免疫浸潤有關，表明CRC可能受益於刺激免疫響應的療法（Fridman WH, Galon J, Pagès F等人 (2011) Prognostic and predictive impact of intra- and peritumoral immune infiltrates. [腫瘤內和腫瘤周圍免疫浸潤的預後和預測影響]Cancer Res. [癌症研究] 第5601-5頁）。然而，CTLA-4或PD-1檢查點抑制劑的初步經驗在錯配修復缺陷人群之外令人失望（Le DT, Uram JN, Wang H等人 (2015) PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. [腫瘤的阻滯與錯配修復缺陷]N. Engl. J. Med. [新英格蘭醫學雜誌] 第2509-20頁；和其他參考文獻：Ribas等人 2005；Chung等人 2010；Brahmer等人 2010；Topalian等人 2012；Brahmer等人 2012）。缺乏功效的一種或多種原因尚不清楚（Kroemer G, Galluzzi L, Laurence Zitvogel L等人 (2015) Colorectal cancer: the first neoplasia found to be under immunosurveillance and the last one to respond to immunotherapy? [結直腸

癌：第一個發現的處於免疫監視下的腫瘤，也是最後一個對免疫治療有反應的腫瘤？] OncoImmunology [腫瘤免疫學] 4:7, e1058597-1-3）。

【0010】 腎細胞癌（RCC）係全球腫瘤相關死亡的第16大原因，2012年全球死亡人數為143,000（Ferlay等人2015）。在美國，預計2016年將有 > 62,000例新病例和 > 14,000例腎癌死亡病例（Siegel等人2016）。納武單抗（Nivolumab）被批准用於RCC（Opdivo®藥物標籤 (2014)）。與依維莫司相比，納武單抗在一線治療後的RCC患者中顯示出25個月的中位OS，其中接受納武單抗治療的患者獲益為5.4個月（Mazza C, Escudier B, Albiges L. (2017) Nivolumab in renal cell carcinoma: latest evidence and clinical potential. [腎細胞癌中的納武單抗：最新證據和臨床潛力]Ther Adv Med Oncol. [醫學腫瘤學的治療進展] 第171-181頁）。迄今為止，至少有31項研究調查了RCC中TP53的表現。在2519例RCC腫瘤的薈萃分析（meta-analysis）中，TP53陽性頻率為24.5%（Noon AP, Vlatkovic N, Polanski R等人(2010) p53 and MDM2 in renal cell carcinoma: biomarkers for disease progression and future therapeutic targets? [腎細胞癌中p53和MDM2：疾病進展的生物標誌物和未來的治療靶標？] Cancer. [癌症] 第116:780-90頁）。

【0011】 目前處於開發中的免疫療法已開始為黑素瘤癌患者提供顯著益處，包括常規治療對其無效的患者。最近，已經批准用於NSCLC和黑素瘤的兩種PD-1/PD-L1相互作用的抑制劑，派姆單抗（pembrolizumab）和納武單抗，商品名分別為Keytruda ®和Opdivo ®。

【0012】 儘管PD-1/PD-L1相互作用的抑制劑係良好耐受的並且已經在顯著範圍的癌症類型中證明了一定活性，但是仍然需要用其他治療劑補充治療以增加治療的響應率和持久性。

【0013】 針對HDM2抑制劑描述了不同的給藥方案，並在臨床研究中進行了測試。

【0014】 例如US 2013/0245089揭露了治療罹患癌症的患者之方法，該方法藉由以從約800至約3000 mg/天的量向患者給予4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-氯-2-氟-苯基)-3-(3-氯-2-氟-苯基)-4-氰基-5-(2,2-二甲基-丙基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-3-甲氧基-苯甲酸持續長達約7天（在28天治療週期的第1-7天）的給藥期，接著是從約21至約23天的休息期進行。

【0015】 在B. Higgins等人於Clinical Cancer Research [臨床癌症研究] 中的論文（2014年5月）中揭露了28天週期的日程表，其中將RG7388每週一次共給予三次，接著是13天的休息（28天週期的日程表），或者將藥物在28天的日程表中連續5天給予。在WO 2015/198266中揭露了HDM2抑制劑的其他給藥方案。

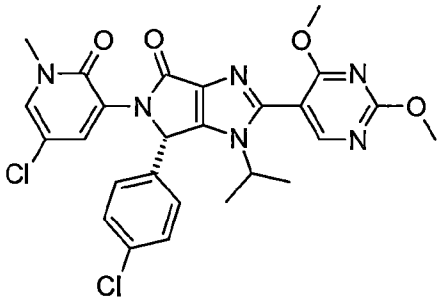
【0016】 在特定治療環境中尋找關於特定HDM2抑制劑的安全但有效的劑量和劑量方案（單藥治療或組合療法、適應症類型）仍然是該等抑制劑臨床應用的一大挑戰。

【發明內容】

【0017】 本發明提供了化合物A或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物或共晶體，作為與PD-1抑制劑組合的組分，用於在癌症（其係TP53野生型癌症，特別是TP53野生型實性瘤）的治療中使用。

【0018】 化合物A係具有以下項目代碼、化學名稱和結構的化合物：HDM201（INN：siremadlin），即(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-6-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮，也稱為(6S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡

啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮，



。

較佳的是，HDM201處於琥珀酸共晶形式。更較佳的是，HDM201處於1：1（莫耳比）的琥珀酸共晶形式。

【0019】 本發明提供了藥物組合，該藥物組合包含 (a) 結合程式性死亡1（PD-1）的至少一種抗體分子（例如，人源化抗體分子），尤其是如下所述的示例性抗體分子，和 (b) HDM2-p53抑制劑（其係化合物A）或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物或共晶體。藥物組合可以用於同時、分開或順序給藥以治療增殖性疾病，特別是TP53野生型癌症，更特別是TP53野生型實性瘤。

【0020】 本發明還涉及一種藥物組合，該藥物組合包含：

(A) HDM2-p53抑制劑或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物或共晶體，該HDM2-p53抑制劑係化合物A（HDM201，siremadlin）；以及

(B) 能夠結合人程式性死亡-1（PD-1）的分離的抗體分子，該分離的抗體分子包含重鏈可變區（VH）和輕鏈可變區（VL），該重鏈可變區（VH）包含如表1中所述的BAP049-殖株-B或BAP049-殖株-E的HCDR1、HCDR2和HCDR3胺基酸序列，並且該輕鏈可變區（VL）包含如下表1中所述的BAP049-殖株-B或BAP049-殖株-E的LCDR1、LCDR2和LCDR3胺基酸序列，較佳的是該抗PD-1抗體分子係PDR001（spartalizumab）。

【0021】 還提供了包含這種組合的藥物組成物；治療患有增殖性疾病的受試者之方法，該方法包括向有需要的受試者給予所述組合；這種組合用於治療增殖性疾病之用途；以及包含這種組合的商業包裝物。

【0022】 PD-1抑制劑係抗PD-1抗體分子，如題為“PD-1的抗體分子及其用途”的USSN 14/604,415和WO/2015/112900中所述，兩者均藉由引用以其全文併入。在一個實施方式中，該抗PD-1抗體分子包含來自本文所述抗體的至少一個抗原結合區（例如可變區或其抗原結合片段），包括來自重鏈的三個互補決定區（CDR）和來自輕鏈的三個CDR，例如選自以下中任何一項的抗體：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-殖株-A、BAP049-殖株-B、BAP049-殖株-C、BAP049-殖株-D、或BAP049-殖株-E；或如表1所述，或是由表1中核苷酸序列所編碼的；或者與前述序列中任何一項基本上相同（例如具有至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一性）的序列。

【0023】 例如，該抗PD-1抗體分子可包括根據卡巴特（Kabat）等人所述的VH CDR1 、或根據喬西亞（Chothia）等人所述的VH高變環1、或其組合，例如如表1中所示。在一個實施方式中，VH CDR1的卡巴特和喬西亞CDR的組合包含胺基酸序列GYTFTTYWMH（SEQ ID NO: 224），或與其基本相同的胺基酸序列（例如，具有至少一個胺基酸改變，但不超過兩個、三個或四個改變（例如，取代、缺失或插入，例如保守取代））。該抗PD-1抗體分子可進一步包括例如根據卡巴特等人所述的VH CDR 2-3和

根據卡巴特等人所述的VL CDR 1-3，例如如表1中所示。因此，在一些實施方式中，框架區基於根據卡巴特等人定義的CDR和根據喬西亞等人定義的高變環的組合來定義。例如，該抗PD-1抗體分子可包括基於根據喬西亞等人的VH高變環1定義的VH FR1和基於根據卡巴特等人的VH CDR 1-2定義的VH FR2，例如如表1中所示。該抗PD-1抗體分子可進一步包括例如根據卡巴特等人基於VH CDR 2-3定義的VH FR 3-4和根據卡巴特等人基於VL CDR 1-3定義的VL FR 1-4。

【0024】 在本發明的組合中結合程式性死亡1（PD-1）的較佳的是抗體分子（例如人源化抗體分子）係作為BAP049-殖株-E的示例性抗體分子，並且較佳的胺基酸序列描述於本文的表1中（VH：SEQ ID NO: 38；VL：SEQ ID NO: 70）。較佳的抗體分子在本文中也稱為抗體B或Spartalizumab（INN）或PDR001。

【0025】 本發明進一步提供了用於同時、分開或順序給予的藥物組合，該藥物組合包含HDM2-p53抑制劑（其係化合物A）或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物或共晶體，和如本文所述的抗PD-1抗體分子，所述藥物組合用於在增殖性疾病的治療中使用。

【0026】 本發明特別地涉及本發明之組合，用於在增殖性疾病的治療中使用。

【0027】 本發明還提供了本發明組合用於治療增殖性疾病（特別是癌症）之用途。特別地，本發明的組合可用於治療癌症，該癌症係TP53野生型癌症，特別是TP53實性瘤，並且特別地，所述TP53實性瘤選自腎細胞癌（RCC）和結腸直腸癌（CRC）。

【0028】 本發明還提供了本發明的組合在製備用於治療增殖性疾病的藥物中之用途，該等增殖性疾病特別是癌症、特別是TP53野生型癌症、特別

是TP53實性瘤，特別地所述TP53實性瘤選自腎細胞癌（RCC）和結腸直腸癌（CRC）。

【0029】 本發明還提供了治療增殖性疾病之方法，該方法包括同時、分開或順序向有需要的受試者給予本發明的組合，給予的量對於所述增殖性疾病具有聯合治療有效性。

【0030】 本發明還提供了藥物組成物或組合製劑，其包含一定量的本發明組合（該量對增殖性疾病具有聯合治療有效性），和視情況至少一種藥學上可接受的載體。

【0031】 本發明還提供了組合製劑，其包含 (a) 一個或多個劑量單位的HDM2抑制劑（其係化合物A）或其藥學上可接受的鹽，和 (b) 抗PD-1抗體分子，所述組合製劑用於在增殖性疾病的治療中使用。

【0032】 本發明還提供了商業包裝物，該商業包裝物包含作為活性成分的本發明的組合和用於向有需要的患者同時、分開或順序給予本發明的組合的說明書，用於治療增殖性疾病，特別是為TP53野生型的實性瘤。

【0033】 本發明還提供了商業包裝物，該商業包裝物包含HDM2抑制劑（其係化合物A）或其藥學上可接受的鹽、複合物或共晶體，和抗PD-1抗體分子，以及用於在增殖性疾病的治療中同時、分開或順序使用的說明書。

【0034】 在另一方面，本發明特徵在於診斷或治療套件（kit），其包括本文所述的抗體分子和/或低分子量活性組分和使用說明書。

【0035】 本發明還提供了用於給予PD-1抑制劑和HDM2抑制劑的劑量範圍和給藥方案。

【0036】 特別地，本發明提供了如本文所述的PD-1抑制劑和HDM2抑制劑HDM201的組合，用於治療癌症，其中將PD-1抑制劑每4週給藥一次

（q4w），並且將HDM201在4週治療週期的第1天、以及在第6至14天中的任一天，較佳的是在第6至10天中的任一天，更較佳的是在第8天給予（d1d8q4w）。

【0037】 PD-1抑制劑的每日劑量係從100至400 mg、較佳的是從200至400 mg、更較佳的是從300至400 mg、甚至更較佳的是每日劑量係400 mg，並且HDM201的每日劑量係從30至120 mg、較佳的是每日劑量係從40至120 mg、更較佳的是每日劑量係從60至120 mg、甚至更較佳的是每日劑量係從60 mg至90 mg、甚至更較佳的是每日劑量係從60至80 mg。本文中，HDM201的每日劑量係指游離形式，即不包括任何鹽、溶劑化物、複合物或共晶形成物的質量，例如在HDM201琥珀酸共晶體的情況下不包括琥珀酸的質量。

【0038】 本文所提到的所有出版物、專利申請、專利和其他參考文獻均藉由引用以其全文併入。

【0039】 根據說明書和附圖並且根據申請專利範圍，本發明的其他特徵、目標和優點將是顯而易見的。

【圖示簡單說明】

【0040】 [圖1]描繪了鼠抗PD-1 mAb BAP049的輕鏈和重鏈可變區的胺基酸序列。上面和下面的序列來自兩個獨立的分析。基於卡巴特編號的輕鏈和重鏈CDR序列加了底線。基於喬西亞編號的輕重鏈CDR序列以粗體斜體顯示。輕鏈序列的位置102處的未配對的Cys殘基加了框。序列按出現的順序分別公開為SEQ ID NO: 8、228、16和229。

【0041】 [圖2A]描繪了與種系序列比對的鼠抗PD-1 mAb BAP049的輕鏈和重鏈可變區的胺基酸序列。上面和下面的序列分別係種系（GL）和

BAP049（Mu mAb）序列。基於卡巴特編號的輕鏈和重鏈CDR序列加了底線。基於喬西亞編號的輕重鏈CDR序列以粗體斜體顯示。“-”意指相同的胺基酸殘基。序列按出現的順序分別公開為SEQ ID NO: 230、8、231和16。

【0042】 [圖2B]描繪了鼠κ J2基因的序列和鼠抗PD-1 mAb BAP049中的相應突變。“-”意指相同的核苷酸殘基。序列按出現的順序分別公開為SEQ ID NO: 233、232、234和235。

【0043】 [圖3A-3B]描繪了螢光標記的鼠抗PD-1 mAb BAP049（Mu mAb）和三種嵌合版本的BAP049（Chi mAb）之間的競爭結合。實驗進行兩次，並且結果分別顯示在圖3A和3B中。三種嵌合BAP049抗體（Chi mAb（Cys）、Chi mAb（Tyr）和Chi mAb（Ser））在輕鏈可變區的位置102處分別具有Cys、Tyr和Ser殘基。Chi mAb（Cys）、Chi mAb（Tyr）和Chi mAb（Ser）也分別稱為BAP049-chi、BAP049-chi-Y和BAP049-chi-S。

【0044】 [圖4]係顯示十六個人源化BAP049殖株（BAP049-hum01至BAP049-hum16）的FACS結合分析結果的橫條圖。對於每種測試的mAb，從最左邊的條到最右邊的條的抗體濃度依次為200 ng/ml、100 ng/ml、50 ng/ml、25 ng/ml和12.5 ng/ml。

【0045】 [圖5]描繪了人源化BAP049殖株的結構分析（a、b、c、d和e代表各種類型的框架區序列）。還顯示了該等樣品中mAb的濃度。

【0046】 [圖6A-6B]描繪了在競爭結合測定中使用恒定濃度的Alexa 488標記的鼠mAb BAP049、測試抗體的連續稀釋物和表現PD-1的300.19細胞測量的人源化BAP049 mAb的結合親和力和特異性。實驗進行兩次，並且結果分別顯示在圖6A和6B中。

【0047】 [圖7]描繪了基於FACS數據、競爭結合和結構分析的人源化BAP049殖株的排序。還顯示了該等樣品中mAb的濃度。

【0048】 [圖8A-8B]描繪了藉由選擇的人源化BAP049殖株阻斷配位基與PD-1的結合。PD-L1-Ig和PD-L2-Ig與PD-1結合的阻斷如圖8A所示。PD-L2-Ig與PD-1結合的阻斷如圖8B所示。評估BAP049-hum01、BAP049-hum05、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、和BAP049-hum11。分析中還包括在輕鏈可變區位置102處具有Tyr的鼠mAb BAP049和嵌合mAb。

【0049】 [圖9A-9B]描繪了十六種人源化BAP049殖株和BAP049嵌合體（BAP049-chi）的重鏈可變結構域序列的比對。在圖9A中，顯示了所有序列（按出現順序分別為SEQ ID NO: 22、38、38、38、38、38、38、38、38、38、50、50、50、50、82、82和86）。在圖9B中，僅顯示與小鼠序列不同的胺基酸序列（按出現順序分別為SEQ ID NO: 22、38、38、38、38、38、38、38、38、38、50、50、50、50、82、82和86）。

【0050】 [圖10A-10B]描繪了十六種人源化BAP049殖株和BAP049嵌合體（BAP049-chi）的輕鏈可變結構域序列的比對。在圖10A中，顯示了所有序列（按出現順序分別為SEQ ID NO: 24、66、66、66、66、70、70、70、58、62、78、74、46、46、42、54和54）。在圖10B中，僅顯示與小鼠序列不同的胺基酸序列（按出現順序分別為SEQ ID NO: 24、66、66、66、66、70、70、70、58、62、78、74、46、46、42、54和54）。

【0051】 [圖11]係概述本文公開的組合療法所靶向的抗原加工和呈遞、效應細胞響應和免疫抑制通路的示意圖。

【0052】 [圖12]描繪了在接受相同劑量的示例性抗PD-1抗體分子時針對不同體重患者的預測C穀（Cmin）濃度。

【0053】 [圖13]描繪了觀察到的對比模型預測的（基於群體或個體的）Cmin濃度。

【0054】 [圖14]描繪了用於分析藥物動力學 的模型的累積、時間進程和受試者內變異性。

【0055】 [圖15]顯示了對於方案1B，對以120 mg治療的患者估計的每個週期的平均濃度。群組1：120 mg，群組2：120 mg，新變體。虛線：腫瘤停滯（SJSA-1細胞系），虛線：腫瘤停滯（脂肪肉瘤細胞系）。用圓圈表示每個個體患者。

【0056】 [圖16]顯示幾何平均濃度-時間曲線（方案1A，週期1第1天）（PAS）。

【0057】 [圖17]顯示了第一週期（DDS）期間的個體人平均NVP-HDM201濃度。個體C（平均值）= 週期1結束時的個體AUC模式除以週期1的持續時間（以小時計）。平均劑量水平 = 週期1結束時的總累積劑量除以週期1的持續時間（以天計）。

【0058】 [圖18]顯示了基於在每種方案中測試的以下劑量（以從上到下的順序）建模的血小板動力學曲線：Reg2C（D1-7 Q4wk）: 25 mg（6.25 mg/d）；Reg2A（D1-14 Q4wk）: 20 mg（10 mg/d）；Reg1B（第1天、第8天 Q4wk）: 150 mg（10.7 mg/d）；Reg1A（D1 Q3wk）: 350 mg（16.7 mg/d）。

【0059】 [圖19]顯示了第一個治療週期中的個體平均濃度與患有血液腫瘤的患者的每個方案的劑量。

【0060】 在120 ng/mL處的線 = 來自人SJSA-1異種移植大鼠的95%腫瘤消退。在41 ng/mL處的線=在人SJSA-1（骨肉瘤）異種移植大鼠中源自TGI

PK/PD模型的腫瘤停滯的平均濃度。在19 ng/mL處的線＝在人HSAX2655（脂肪肉瘤）PDX大鼠中源自TGI PK/PD建模的腫瘤停滯的平均濃度。

計算平均劑量水平（mg/天）：

方案	每日劑量（mg）	給藥日編號	每週期總劑量（mg）	週期持續時間（天）	平均劑量（mg/天）
1A	250	1	250	21	11.9
	350	1	350	21	16.7
	400	1	400	21	19
1B	150	2	300	28	10.7
2A	20	14	280	28	10
	30	14	420	28	15
2C	45	7	315	28	11.3

【0061】 圖20顯示了根據方案1B（2017年9月），用HDM201治療的患者的肉瘤（脂肪肉瘤和其他肉瘤）的直徑總和自基線的最佳百分比變化與最佳總體響應。PD：疾病進展，SD：疾病穩定，PR：部分響應。

【0062】 圖21：Balb/c小鼠的結腸26（Colon26）腫瘤（7628 結腸（Colon）26-XPD）中的HDM201調節的免疫細胞浸潤

HDM201調節結腸26腫瘤中的免疫細胞譜（profile）。%$CD11c^+/CD45^+$髓樣細胞（A）、%$CD8^+/CD45^+$ T細胞（B）、$CD45^-$細胞中的PDL1 MFI（C）、和%$PD1^+/CD45^+$淋巴細胞（d）增加。將結腸26細胞植入Balb/c小鼠的右側腹皮下。當腫瘤達到約60 mm^3時，將小鼠隨機分組並在第0天和第7天用HDM201以40 mg/kg 每3 h處理一次共計3次。對小鼠實施安樂死，並且收集腫瘤並在第一次給藥後第5天和第12天進行FACS分析。

【0063】 圖22：HDM201增強結腸26腫瘤和引流淋巴結（8063 結腸26-XPD）中的DC功能、T細胞啟動和$CD8/T_{reg}$比

HDM201調節結腸26腫瘤中的免疫細胞譜。%$CD103^+CD11c^+$ DC（A）、%$Tbet^+EOMES^-CD8^+/CD45^+$ T細胞（B）、和CD8/Treg比（C）增加。將結腸26細胞植入Balb/c小鼠的右側腹皮下。當腫瘤達到約100 mm^3時，將小

鼠隨機分組並在第0天和第7天用HDM201以40 mg/kg 每3 h處理一次共計3次。對小鼠實施安樂死；收集腫瘤和引流淋巴結並在第一次給藥後第5天和第12天進行FACS分析。

【0064】 圖23：體重變化百分比（8020 結腸26-XEF）

體重變化百分比。向Balb/c小鼠皮下植入2×10^5 個結腸26細胞。將小鼠在細胞植入後第12、19和26天每3小時用40 mg/kg x 3的HDM201 po（口服）處理，並在第12、15、19和22天用5 mg/kg aPD-1抗體ip（腹膜內）處理。每週記錄兩次體重，並且基於實例3的相應部分中描述的公式計算體重變化百分比。

【0065】 圖24：到達終點的時間（8020 結腸26-XEF）

到達終點的時間。向Balb/c小鼠皮下植入2×10^5 個結腸26細胞。將小鼠在細胞植入後第12、19和26天每3小時用40 mg/kg x 3的HDM201 po處理，並在第12、15、19和22天用5 mg/kg aPD-1抗體ip處理。將終點定義為腫瘤體積等於或大於1000mm^3。對數秩（Log Rank），$p < 0.05$。

【0066】 圖25：個體腫瘤生長曲線（8020 結腸26-XEF）

個體腫瘤生長曲線。向Balb/c小鼠皮下植入2×10^5 個結腸26細胞。將小鼠在細胞植入後第12、19和26天每3小時用40 mg/kg x 3的HDM201 po處理，並在第12、15、19和22天用5 mg/kg aPD-1抗體ip處理。將終點定義為腫瘤體積等於或大於1000 mm^3。水平虛線指示腫瘤終點腫瘤尺寸（1000 mm^3）。

【0067】 圖26：小鼠對結腸26細胞而不是4T1細胞（8020 結腸26-XEF）發展長效特異性記憶。

【0068】 用HDM201與aPD1抗體的組合進行處理之前，在CR小鼠中發展長效特異性記憶。A) 在HDM201 + aPD1抗體處理後達到CR的所有小鼠拒

絕第二次注射結腸26細胞。在左側腹向原初小鼠（n = 5）和CR小鼠（HDM201 + aPD1 Ab，n = 5）植入2×10^5個結腸26細胞。每週測量腫瘤體積。直至34天在患有CR的小鼠中沒有觀察到腫瘤。B) 六週後，將4T1細胞植入原初小鼠（n = 5）和CR小鼠（HDM201 + aPD1 Ab，n = 5）的乳腺脂肪墊中。測量腫瘤體積，所有小鼠發展4T1腫瘤，並且在4T1細胞植入後14天實施安樂死。

【0069】 圖27：藉由用結腸26和4T1細胞重新攻擊動物來證明記憶效應。

【0070】 圖28：抗腫瘤記憶T細胞響應的證明：如用H2Ld-AH1 dextramer檢測的，用HDM201或HDM201與抗PD1抗體的組合處理的小鼠脾中AH1特異性CD8 + T細胞誘導響應者的頻率。

【0071】 圖29：抗腫瘤記憶T細胞響應的證明：CD8+ T細胞內的CD44+ AH1+的頻率。

【0072】 圖30：p53敲除結腸26殖株的體外表徵

【0073】 圖31：臨床研究CPDR001X2102的研究期

表的說明

【0074】 表1總結了鼠、嵌合和人源化抗PD-1抗體分子的胺基酸和核苷酸序列。所述抗體分子包括鼠mAb BAP049，嵌合mAb BAP049-chi和BAP049-chi-Y，以及人源化mAb BAP049-hum01至BAP049-hum16和BAP049-殖株-A至BAP049-殖株-E。該表中顯示了重鏈和輕鏈CDR的胺基酸和核苷酸序列、重鏈和輕鏈可變區的胺基酸和核苷酸序列、以及重鏈和輕鏈的胺基酸和核苷酸序列。

【0075】 表2描繪了人源化mAb BAP049-hum01至BAP049-hum16和BAP049-殖株-A至BAP049-殖株-E的重鏈和輕鏈框架區的胺基酸和核苷酸序列。

【0076】 表3描繪了人IgG重鏈和人κ輕鏈的恒定區胺基酸序列。

【0077】 表4顯示了人源化mAb BAP049-殖株-A至BAP049-殖株-E的重鏈和輕鏈前導序列的胺基酸序列。

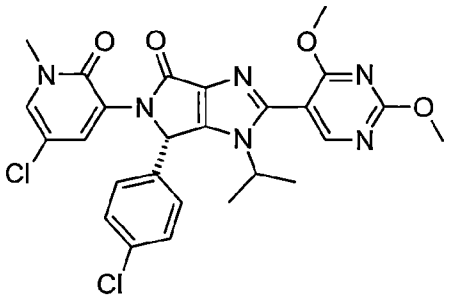
【0078】 表5描繪了基於固定劑量給藥（flat dosing）日程表的示例性PK參數。

【實施方式】

HDM2抑制劑

【0079】 術語“HDM2抑制劑”也稱為“HDM2i”、“Hdm2i”、“MDM2抑制劑”、“MDM2i”、“Mdm2i”，在本文中表示抑制HDM-2/p53或HDM-4/p53相互作用的任何化合物，其中藉由時間分辨螢光能量轉移（TR-FRET）測定測量的，IC50小於10 μM、較佳的是小於1 μM、較佳的是在nM範圍內。藉由時間分辨螢光能量轉移（TR-FRET）測量p53-Hdm2和p53-Hdm4相互作用的抑制。螢光能量轉移（或Foerster共振能量轉移）描述了供體與受體5螢光分子之間的能量轉移。對於此測定，將用C-末端生物素部分標記的MDM2蛋白（胺基酸2-188）和MDM4蛋白（胺基酸2-185）與銪標記的鏈黴抗生物素蛋白組合使用（珀金埃爾默公司（Perkin Elmer, Inc.），沃爾瑟姆，MA，USA）用作供體螢光團。p53衍生的、Cy5標記的肽Cy5-TFSDLWKLL（p53 aa18-26）係能量受體。在340 nm處激發供體10分子後，MDM2或MDM4與p53肽之間的結合相互作用在665 nm處的受體發射波長處誘導能量轉移和增強的響應。由於抑制劑分子

與MDM2或MDM4的p53結合位點結合而導致p53-MDM2或p53-MDM4複合物形成的破壞，這導致615 nm處的增加的供體發射。從時間分辨模式中測量的兩個不同螢光訊號的15個原始數據計算比FRET測定讀數（計數665 nm/計數615 nm x 1000）。可以根據以下程序進行測定：以3.1 μl的總體積在白色1536w微量滴定板（Greiner Bio-One GmbH公司，弗裡肯豪森，德國）中進行該試驗，藉由將100 nl稀釋在90% DMSO/10% H2O（3.2%最終DMSO濃度）中的化合物與2 μl銪20標記的鏈黴抗生物素蛋白（最終濃度2.5 nM）組合，在反應緩衝液（PBS、125 mM NaCl、0.001% Novexin（由碳水化合物聚合物（Novexin聚合物）組成，旨在增加蛋白質的溶解度和穩定性；Novexin Ltd.公司，ambridgeshire，英國）、明膠0.01%、0.2%普朗尼克（來自乙烯氧化物和環氧丙烷的嵌段共聚物，BASF，路德維希港，德國）、1 mM DTT）中，隨後添加0.5 μl稀釋在測定緩衝液中的MDM2-Bio或MDM4-Bio（最終濃度10 nM）進行。允許溶液在室溫預孵育15分鐘，隨後在測定緩衝液中添加0.5 μl Cy5-p53肽（最終濃度20 nM）。在讀板之前在室溫孵育10分鐘。對於樣品的測量，使用具有以下設置30的Analyst GT多模式酶標儀（分子器件公司（Molecular Devices））：二向色鏡380 nm、激發330 nm、發射供體615 nm和發射接收器665 nm。使用XLfit藉由曲線擬合計算IC50值。如果未指定，試劑購自西格瑪化工有限公司（Sigma Chemical Co），聖路易斯，MO，USA。根據本發明的較佳的HDM2抑制劑係HDM201，即(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-6-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮，也稱為(6S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮，



。

【0080】 HDM201可以作為游離分子、作為溶劑化物（包括水合物）或作為酸變體存在。該溶劑化物可以是乙醇溶劑化物（乙醇化物）。酸變體可以是HDM201與酸形成的鹽，或HDM201酸複合物，或作為HDM201酸共晶、較佳的是HDM201作為共晶存在。較佳的是，該酸係琥珀酸。最較佳的是，HDM201以琥珀酸共晶體存在。

【0081】 HDM201及其水合物、溶劑化物和酸變體和製造過程揭露在WO 2013/111105（例如實例102，形式A、B、和C）。

PD-1的抗體分子

【0082】 在一個實施方式中，該PD-1抑制劑係抗PD-1抗體分子，如題為“PD-1的抗體分子及其用途”的USSN 14/604,415和WO/2015/112900中所述，兩者均藉由引用以其全文併入。在一個實施方式中，該抗PD-1抗體分子包含來自本文所述抗體的至少一個抗原結合區（例如可變區或其抗原結合片段），包括來自重鏈的三個互補決定區（CDR）和來自輕鏈的三個CDR，例如選自以下中任何一項的抗體：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-殖株-A、BAP049-殖株-B、BAP049-殖株-C、BAP049-殖株-D、或BAP049-殖株-E；或如表1所

述，或是由表1中核苷酸序列所編碼的；或者與前述序列中任何一項基本上相同（例如具有至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一性）的序列。

【0083】 例如，該抗PD-1抗體分子可包括根據卡巴特等人所述的VH CDR1、或根據喬西亞等人所述的VH高變環1、或其組合，例如如表1中所示。在一個實施方式中，VH CDR1的卡巴特和喬西亞 CDR的組合包含胺基酸序列GYTFTTYWMH（SEQ ID NO: 224），或與其基本相同的胺基酸序列（例如，具有至少一個胺基酸改變，但不超過兩個、三個或四個改變（例如，取代、缺失或插入，例如保守取代））。該抗PD-1抗體分子可進一步包括例如根據卡巴特等人所述的VH CDR 2-3和根據卡巴特等人所述的VL CDR 1-3，例如如表1中所示。因此，在一些實施方式中，框架區基於根據卡巴特等人定義的CDR和根據喬西亞等人定義的高變環的組合來定義。例如，該抗PD-1抗體分子可包括基於根據喬西亞等人的VH高變環1定義的VH FR1和基於根據卡巴特等人的VH CDR 1-2定義的VH FR2，例如如表1中所示。該抗PD-1抗體分子可進一步包括例如根據卡巴特等人基於VH CDR 2-3定義的VH FR 3-4和根據卡巴特等人基於VL CDR 1-3定義的VL FR 1-4。

【0084】 在本發明的組合中結合程式性死亡1（PD-1）的較佳的抗體分子（例如人源化抗體分子）係作為BAP049-殖株-E的示例性抗體分子，並且較佳的胺基酸序列描述於本文的表1中（VH：SEQ ID NO: 38；VL：SEQ ID NO: 70）。此特定的較佳的抗體分子在本文中也稱為PDR001或spartalizumab（INN）。

【0085】 本發明進一步涉及藥物組合，用於同時、分開或順序給予，用於治療增殖性疾病，特別是TP53野生型實性瘤，該藥物組合包含 (a) 結合

程式性死亡1（PD-1）的至少一種抗體分子（例如，人源化抗體分子），尤其是本文所述的示例性抗體分子，和 (b) HDM2抑制劑（如化合物A）或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物或共晶體。

【0086】 在一個實施方式中，本發明的特徵在於治療（例如，抑制、減輕或改善）受試者中的障礙，例如過度增殖性病症或障礙（例如，癌症）之方法。該方法包括與HDM2抑制劑組合、以約300 mg至400 mg的劑量向該受試者給予抗PD-1抗體分子，例如本文所述的較佳的抗PD-1抗體分子，每三週一次或每四週一次。例如，在某些實施方式中，將該較佳的抗PD-1抗體分子以約300 mg的劑量給予，每三週一次。例如，在其他實施方式中，將該較佳的抗PD-1抗體分子以約400 mg的劑量給予，每四週一次。在一些實施方式中，該增殖性障礙係癌症。在一些實施方式中，該增殖性障礙係TP53野生型腫瘤，並且特別地是TP53野生型實性瘤。

【0087】 為了被認為係TP53野生型，腫瘤必需至少在第一劑研究藥物之前不超過36個月收集的腫瘤樣品中在外顯子5、6、7和8中檢測不到突變。先前記錄為具有HDM2的基因組擴增的腫瘤（定義為> 4拷貝數，與日期無關）不需要TP53 WT狀態確認。

【0088】 在一些實施方式中，增殖性障礙係TP53野生型RCC。

【0089】 在一些實施方式中，增殖性障礙係TP53野生型CRC，特別是微衛星穩定（MSS）CRC，也稱為MSS CRC。

【0090】 在一些實施方式中，將該抗PD-1抗體分子藉由注射（例如，皮下或靜脈內）以約200 mg至500 mg，例如約250 mg至450 mg、約300 mg至400 mg、約250 mg至350 mg、約350 mg至450 mg、或約300 mg、或約400 mg的劑量（例如固定劑量）給予。該給藥日程表（例如，固定劑量給藥日程表）可以從例如每週一次到每2、3、4、5或6週一次變化。在一個實

施方式中，將該抗PD-1抗體分子（例如示例性抗體分子）以從約300 mg至400 mg的劑量給予，每三週一次或每四週一次。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子以約300 mg的劑量給予，每三週一次。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子以約400 mg的劑量給予，每四週一次。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子（例如示例性抗體分子）以從約300 mg的劑量給予，每四週一次。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子（例如示例性抗體分子）以從約400 mg的劑量給予，每三週一次。

【0091】 在另一個方面，本發明的特徵在於降低過度增殖性（例如癌症）細胞的活性（例如生長、存活、或生存能力，或者全部）之方法。該方法包括使細胞與抗PD-1抗體分子（例如本文所述的抗PD-1抗體分子）接觸。該方法可以例如作為治療方案的一部分與c-Raf受體酪胺酸激酶抑制劑組合在受試者中進行，例如劑量為約300 mg至400 mg的抗PD-1抗體分子，每三週一次或每四週一次。在某些實施方式中，該劑量為約300 mg的抗PD-1抗體分子，每三週一次。在其他實施方式中，該劑量為約400 mg的抗PD-1抗體分子，每四週一次。

【0092】 在另一個方面，本發明的特徵在於包括抗PD-1抗體分子（例如如本文所述的抗PD-1抗體分子）的組成物（例如一種或多種組成物或劑型）。本文還描述了包括抗PD-1抗體分子（例如如本文所述的抗PD-1抗體分子）的配製物，例如劑量配製物和套件，例如治療套件。在某些實施方式中，該組成物或配製物包含300 mg或400 mg的抗PD-1抗體分子（例如，如本文所述的抗PD-1抗體分子）。在一些實施方式中，將該組成物或配製物每三週給予或使用一次或者每四週給予或使用一次。將此類組成物與HDM2抑制劑或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物或共晶體組合

使用，用於同時、分開或順序給藥，通常用於治療RCC或CRC，特別是用於治療患有RCC或MSS CRC的患者。

【0093】 在另一方面，本發明提供了抗PD-1抗體，用於在治療RCC或CRC中使用，其中給予或製備該抗PD-1抗體用於與HDM2抑制劑分開、同時或順序給予。還提供了HDM2抑制劑，用於在治療RCC或CRC中使用，其中給予或製備該HDM2抑制劑用於與抗PD-1抗體分開、同時或順序給予。

【0094】 典型地，該抗PD-1抗體被靜脈內給予，並且因此與HDM2抑制劑分開或順序給予，較佳的是口服給予。本文描述了HDM2抑制劑和抗PD-1抗體給予的合適方法、途徑、劑量和頻率。

【0095】 本文公開的組合可以以單一組成物一起給予或者以兩種或更多種不同組成物（例如，如本文所述的組成物或劑型）分開給予。治療劑的給予可以是任何順序。第一藥劑和另外的藥劑（例如第二、第三藥劑）可以藉由相同的給藥途徑或藉由不同的給藥途徑給予。

【0096】 本文所述的藥物組合，特別是本發明的藥物組合，可以是自由組合產品，即兩種或更多種活性成分的組合，例如化合物A和本文所述的示例性抗體分子（抗體B），其作為兩種或更多種不同的劑型同時、分開或順序給予。

【0097】 自由組合產品可以是：(a) 一起包裝在單一包裝或套件中的兩種或更多種單獨的藥物產品，或 (b) 根據其標籤分開包裝的藥物產品，僅用於與其他單獨指定的藥物一起使用，其中每種藥物都需要達到預期的用途、指示或效果。

【0098】 本發明還提供了一種組合製劑，其包含 (a) 一個或多個劑量單位的HDM2抑制劑（化合物A）或其藥學上可接受的鹽，和 (b) 一個或多

個劑量單位的如本文所述的抗PD-1抗體，以及至少一種藥學上可接受的載體。

【0099】 在另外的實施方式中，本發明特別涉及治療增殖性疾病、特別是癌症之方法。在一個實施方式中，本發明涉及本發明組合用於製備用於治療增殖性疾病（特別是癌症）之藥物用途。在一個實施方式中，本發明的組合用於製備用於治療增殖性疾病、特別是癌症的藥物。

【0100】 本發明還提供了本文所述的藥物組合，例如包含如下的藥物組合：(a) 化合物A或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物或共晶體，和(b) 能夠結合人程式性死亡-1（PD-1）的分離的抗體分子，該分離的抗體分子包含重鏈可變區（VH）和輕鏈可變區（VL），該重鏈可變區（VH）包含如表1中所述的BAP049-殖株-B或BAP049-殖株-E的HCDR1、HCDR2和HCDR3胺基酸序列，並且該輕鏈可變區（VL）包含如下表1中所述的BAP049-殖株-B或BAP049-殖株-E的LCDR1、LCDR2和LCDR3胺基酸序列，用於治療TP53野生型實性瘤。

組合療法之用途

【0101】 本文公開的組合可以導致以下中的一項或多項：抗原呈遞的增加、效應細胞功能（例如T細胞增殖、IFN-γ分泌或細胞溶解功能中的一種或多種）的增加、調節性T細胞功能的抑制、對多種細胞類型（如調節性T細胞、效應T細胞和NK細胞）活性的影響、腫瘤浸潤淋巴細胞的增加、T細胞受體介導的增殖的增加和癌細胞的免疫逃逸的減少。在一個實施方式中，組合中PD-1抑制劑的使用抑制、降低或中和PD-1的一種或多種活性，導致免疫檢查點的阻斷或減少。因此，這類組合可用於治療或預防希望增強受試者免疫響應的障礙。

【0102】 因此，在另一方面，提供了調節受試者中的免疫響應之方法。該方法包括向該受試者給予本文揭露的組合（例如包含治療有效量的抗PD-1抗體分子和治療有效量的化合物A或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物或共晶體的組合），使得該受試者中的免疫響應受到調節。在一個實施方式中，該抗體分子增強、刺激或增加受試者中的免疫響應。受試者可以是哺乳動物，例如靈長類動物，較佳的是更高等靈長類動物，例如人（例如患有或有風險患有本文所述障礙的患者）。在一個實施方式中，該受試者需要增強免疫響應。在一個實施方式中，該受試者患有或有風險患有本文所述障礙，例如，如本文所述的癌症或傳染性障礙。在某些實施方式中，該受試者係免疫受損的或處於免疫受損的風險中。例如，該受試者正在經歷或已經歷化學治療和/或放射療法。可替代地，或以組合形式，該受試者由於感染而免疫受損或處於免疫受損的風險中。

【0103】 在一方面，一種治療（例如減少、抑制或延遲進展中的一種或多種）增殖性疾病的方法，該增殖性疾病係實性瘤，該實性瘤係TP53野生型，特別地是RCC或CRC。在另一方面，提供了治療（例如減少、抑制或延遲進展中的一種或多種）受試者中增殖性疾病之方法，該增殖性疾病係實性瘤，該實性瘤係TP53野生型，特別地是RCC或CRC。該方法包括向該受試者給予本文揭露的組合（例如包含治療有效量的抗PD-1抗體分子和治療有效量的化合物A或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物或共晶體的組合）。

【0104】 本文所述的組合可以以全身方式（例如口服、腸胃外、皮下、靜脈內、直腸、肌肉內、腹膜內、鼻內、透皮、或藉由吸入或腔內裝置）、局部方式或藉由應用於黏膜（如鼻子、喉嚨和支氣管）向該受試者給予。

劑量和治療方案

【0105】 本文揭露的治療劑的劑量和治療方案可由技術人員確定。在某些實施方式中，將該抗PD-1抗體分子藉由注射（例如皮下或靜脈內）以約1 mg/kg至30 mg/kg，例如約5 mg/kg至25 mg/kg、約10 mg/kg至20 mg/kg、約1至5 mg/kg、或約3 mg/kg的劑量給予。該給藥日程表可以從例如每週一次至每2、3、或4週一次變化。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子以從約10 mg/kg至20 mg/kg的劑量給予，每兩週一次。

【0106】 在一些實施方式中，將該抗PD-1抗體分子藉由注射（例如，皮下或靜脈內）以約200 mg至500 mg，例如約250 mg至450 mg、約300 mg至400 mg、約250 mg至350 mg、約350 mg至450 mg、或約300 mg、或約400 mg的劑量（例如固定劑量）給予。該給藥日程表（例如，固定劑量給藥日程表）可以從例如每週一次到每2、3、4、5或6週一次變化。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子以從約300 mg至400 mg的劑量給予，每三週一次或每四週一次。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子以從約300 mg的劑量給予，每三週一次。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子以從約400 mg的劑量給予，每四週一次。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子以從約300 mg的劑量給予，每四週一次。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子以從約400 mg的劑量給予，每三週一次。

【0107】 化合物A的總日劑量可以以單一劑量（即每天一次）或每日兩次給予。例如，可以將化合物A以1200 mg的劑量給予，每天一次，或者以400 mg的劑量給予，每天兩次。

【0108】 可以將HDM2抑制劑（其係化合物A）在4週治療週期的第1天和第8天以約30、40、50、60、70、80、90、100、110、120 mg的每日劑量給予，並且將較佳的抗PD-1抗體分子以每三週一次約400 mg的劑量給予。

【0109】 可以將HDM2抑制劑（其係化合物A）在4週治療週期的第1天和第8天以約30、40、50、60、70、80、90、100、110、120 mg的每日劑量給予，並且將抗PD-1抗體分子以每四週一次約400 mg的劑量給予。

【0110】 特別地，可以將化合物A在4週治療週期的第1天和第8天以約40、60、80、100、120 mg的每日劑量每日一次（QD）給予。

【0111】 在較佳的實施方式中，可以將示例性抗PD-1分子以400 mg的劑量每四週一次給予，並且可以將化合物A在4週治療週期的第1天和第8天以60、80、100、或120 mg的每日劑量給予。

另外的組合療法

【0112】 本文描述的方法和組合可以與其他藥劑或治療方式組合使用。在一個實施方式中，本文所述的方法包括以有效治療或預防障礙的量向該受試者給予包含如本文所述的抗PD-1抗體分子的組合，其與藥劑或治療程序或方式組合。該抗PD-1抗體分子和藥劑或治療程序或方式可以以任何順序同時或順序給予。可以使用抗PD-1抗體分子和其他治療劑、程序或方式（例如，如本文所述）的任何組合和順序。該抗體分子和/或其他治療劑、程序或方式可以在活性障礙期間，或在緩解期或活性較低的疾病期間給予。該抗體分子可以在其他治療之前、與治療同時、治療後或在障礙緩解期給予。

【0113】 在某些實施方式中，將本文所述的方法和組成物與其他抗體分子、化學療法、其他抗癌療法（例如靶向抗癌療法、基因療法、病毒療法、RNA療法骨髓移植、奈米療法或溶瘤細胞藥物）、細胞毒性劑、基於免疫的療法（例如細胞介素或基於細胞的免疫療法）、外科手術（例如乳房腫瘤切除術或乳房切除術）或放射程序、或前述中任何的組合中的一種或多種組合給予。另外的療法可以呈輔助或新輔助療法的形式。在一些實

施方式中，另外的療法係酶抑制劑（例如，小分子酶抑制劑）或轉移抑制劑。可以組合給予的示例性細胞毒性劑包括抗微管劑、拓撲異構酶抑制劑、抗代謝物、有絲分裂抑制劑、烷化劑、蒽環類藥物、長春花生物鹼、嵌入劑、能夠干擾訊號轉導通路的試劑、促進細胞凋亡的試劑、蛋白酶體抑制劑和輻射（例如局部或全身輻射（例如γ輻射））。在其他實施方式中，另外的療法係手術或放射，或其組合。在其他實施方式中，另外的療法係靶向PI3K/AKT/mTOR通路、HSP90抑制劑或微管蛋白抑制劑中的一種或多種的療法。

【0114】 可替代地，或與前述組合組合，本文所述的方法和組成物可與以下中的一種或多種組合給予：免疫調節劑（例如共刺激分子的活化劑或抑制分子的抑制劑，例如免疫檢查點分子）；疫苗，例如治療性癌症疫苗；或其他形式的細胞免疫療法。

【0115】 在一個實施方式中，將本文公開的組合，例如包含抗PD-1抗體分子的組合，與化學療法組合使用以治療肺癌，例如非小細胞肺癌。在一個實施方式中，將抗PD-1抗體分子與標準肺（例如NSCLC）化學療法（例如鉑雙重療法（platinum doublet therapy））一起使用，以治療肺癌。癌症可能處於早期、中期或晚期階段。

【0116】 在一個實施方式中，將本文公開的組合（例如包含抗PD-1抗體分子的組合）與化學療法組合使用以治療皮膚癌，例如黑素瘤。在一個實施方式中，將抗PD-1抗體分子與標準皮膚（例如黑素瘤）化學療法（例如鉑雙重療法）一起使用，以治療皮膚癌。癌症可能處於早期、中期或晚期階段。

【0117】 可以使用抗PD-1抗體分子和其他治療劑、程序或方式（例如，如本文所述）的任何組合和順序。該抗體分子和/或其他治療劑、程序或

方式可以在活性障礙期間，或在緩解期或活性較低的疾病期間給予。該抗體分子可以在其他治療之前、與治療同時、治療後或在障礙緩解期給予。

【0118】 本文至少部分地公開了以高親和力和特異性結合程式性死亡1（PD-1）的抗體分子（例如人源化抗體分子）。還提供了編碼抗體分子的核酸分子、表現載體、宿主細胞和製備該等抗體分子之方法。還提供了包含該等抗體分子的藥物組成物和劑量配製物。本文公開的抗PD-1抗體分子可以（單獨或與其他藥劑或治療方式組合）用於治療、預防和/或診斷障礙，如癌症（例如實體和軟組織腫瘤）。因此，本文公開了用於檢測PD-1的組成物和方法，以及使用該抗PD-1抗體分子治療包括癌症在內的各種障礙的方法。在某些實施方式中，該抗PD-1抗體分子以平或固定劑量給予或使用。

定義

【0119】 另外的術語在下面和整個申請中定義。

【0120】 如本文所用，冠詞“一個/種（a和an）”係指一個/種或多於一個/種（例如，至少一個/種）該冠詞的語法賓語。

【0121】 除非上下文另有明確說明，否則術語“或”在本文中用於表示術語“和/或”並且可與術語“和/或”互換使用。

【0122】 “約”和“大約”通常表示在給定測量的性質或精度的情況下測量的量的可接受的誤差度。示例性誤差度在給定值或值範圍的20%內，典型地在10%內，並且更典型地，在5%內。

【0123】 “組合”或“與……組合”並不旨在暗示必需同時給予該等治療劑或治療性藥劑和/或配製其用於一起遞送，儘管該等遞送方法也在本文所述的範圍內。組合中的治療劑可以與一種或多種其他另外的療法或治療劑同時、在其之前或之後給予。治療劑或治療方案可以以任何順序給

予。通常，每種藥劑將以針對該藥劑確定的劑量和/或日程表給予。還應理解，該組合中使用的另外的治療劑可以以單一組成物一起給予或以不同組成物分開給予。通常，預期組合中使用的其他治療劑的以不超過它們單獨使用時的水平使用。在一些實施方式中，組合中使用的水平將低於單獨使用的水平。

【0124】 在實施方式中，另外的治療劑以治療劑量或低於治療劑量給予。在某些實施方式中，當第二治療劑與第一治療劑（例如抗PD-1抗體）組合給予時，實現抑制（例如，生長抑制）所需的第二治療劑的濃度比單獨給予第二治療劑時低。在某些實施方式中，當第一治療劑與第二治療劑組合給予時，實現抑制（例如，生長抑制）所需的第一治療劑的濃度比單獨給予第一治療劑時低。在某些實施方式中，在組合療法中，實現抑制（例如，生長抑制）所需的第二治療劑的濃度比作為單一療法的第二治療劑的治療劑量低，例如低10%-20%、20%-30%、30%-40%、40%-50%、50%-60%、60%-70%、70%-80%、或80%-90%。在某些實施方式中，在組合療法中，實現抑制（例如，生長抑制）所需的第一治療劑的濃度比作為單一療法的第一治療劑的治療劑量低，例如低10%-20%、20%-30%、30%-40%、40%-50%、50%-60%、60%-70%、70%-80%、或80%-90%。

【0125】 術語“抑制”、“抑制劑”或“拮抗劑”包括給定分子（例如免疫檢查點抑制劑）的某些參數（例如活性）的降低。例如，該術語包括至少5%、10%、20%、30%、40%或更多的活性（例如PD-1或PD-L1活性）的抑制。因此，抑制不必是100%。

【0126】 術語“活化”、“活化劑”或“激動劑”包括給定分子（例如共刺激分子）的某些參數（例如活性）的增加。例如，該術語包括至少5%、10%、25%、50%、75%或更多的活性（例如共刺激活性）的增加。

【0127】 術語“癌症”係指以異常細胞的快速和不受控制的生長為特徵的疾病。癌細胞可以局部或藉由血流和淋巴系統擴散到身體的其他部位。如本文所用，術語“癌症”或“腫瘤”包括惡化前以及惡性癌症和腫瘤。

【0128】 如本文所用，術語“治療（treat、treatment和treating）”係指由給予一種或多種療法導致的障礙（例如增殖性障礙）的進展、嚴重性和/或持續時間的減少或緩解，或者障礙的一種或多種症狀（較佳的是，一種或多種可辨別的症狀）的緩解。在具體的實施方式中，術語“治療（treat、treatment和treating）”係指改善增殖性障礙的至少一種可測量的物理參數，如腫瘤的生長，這不一定是患者可辨別的。在其他實施方式中，術語“治療（treat、treatment和treating）”係指藉由例如穩定可辨別的症狀來物理地，或藉由例如穩定物理參數來生理地，或藉由兩者，抑制增殖性障礙的進展。在其他實施方式中，術語“治療（treat、treatment和treating）”係指減少或穩定腫瘤大小或癌細胞計數。

【0129】 如本文所用，術語“分離的”係指從其原始或天然環境（例如其天然存在的天然環境）中移除的材料。例如，不分離存在於活動物中的天然存在的多核苷酸或多肽，而是分離藉由人為干預從天然系統中的一些或所有共存材料中分出的相同多核苷酸或多肽。此類多核苷酸可以是載體的一部分和/或此類多核苷酸或多肽可以是組成物的一部分，並且仍然是分離的，因為這種載體或組成物不是其天然存在的環境的一部分。

【0130】 下面進一步詳細描述了本發明的各個方面。另外的定義在整個申請書中陳述。

抗體分子

【0131】 在一個實施方式中，該抗體分子結合哺乳動物（例如人）PD-1。例如，該抗體分子特異性結合PD-1上的表位，例如線性或構象表位（例如如本文所述的表位）。

【0132】 如本文所用，術語“抗體分子”係指包含至少一種免疫球蛋白可變結構域序列的蛋白質，例如免疫球蛋白鏈或其片段。術語“抗體分子”包括，例如，單株抗體（包括具有免疫球蛋白Fc區的全長抗體）。在實施方式中，抗體分子包含全長抗體或全長免疫球蛋白鏈。在實施方式中，抗體分子包含全長抗體或全長免疫球蛋白鏈的抗原結合或功能性片段。在實施方式中，抗體分子係多特異性抗體分子，例如其包含多個免疫球蛋白可變結構域序列，其中所述多個中的第一免疫球蛋白可變結構域序列對第一表位具有結合特異性並且所述多個中的第二免疫球蛋白可變結構域序列對第二表位具有結合特異性。在實施方式中，多特異性抗體分子係雙特異性抗體分子。雙特異性抗體對不多於兩種抗原具有特異性。雙特異性抗體分子的特徵在於具有對第一表位的結合特異性的第一免疫球蛋白可變結構域序列、和具有對第二表位的結合特異性的第二免疫球蛋白可變結構域序列。

【0133】 在實施方式中，抗體分子係單特異性抗體分子並結合單一表位。例如，具有多個免疫球蛋白可變結構域序列的單特異性抗體分子，每個免疫球蛋白可變結構域序列結合相同的表位。

【0134】 在實施方式中，抗體分子係多特異性抗體分子，例如其包含多個免疫球蛋白可變結構域序列，其中所述多個中的第一免疫球蛋白可變結構域序列對第一表位具有結合特異性並且所述多個中的第二免疫球蛋白可變結構域序列對第二表位具有結合特異性。在實施方式中，第一和第二表位在相同的抗原（例如相同的蛋白質（或多聚體蛋白質的亞基））上。在

實施方式中，第一和第二表位重疊。在實施方式中，第一和第二表位不重疊。在實施方式中，第一和第二表位在不同的抗原（例如不同的蛋白質（或多聚體蛋白質的不同亞基））上。在實施方式中，多特異性抗體分子包含第三、第四或第五免疫球蛋白可變結構域。在實施方式中，多特異性抗體分子係雙特異性抗體分子、三特異性抗體分子或四特異性抗體分子。

【0135】 在實施方式中，多特異性抗體分子係雙特異性抗體分子。雙特異性抗體對不多於兩種抗原具有特異性。雙特異性抗體分子的特徵在於具有對第一表位的結合特異性的第一免疫球蛋白可變結構域序列、和具有對第二表位的結合特異性的第二免疫球蛋白可變結構域序列。在實施方式中，第一和第二表位在相同的抗原（例如相同的蛋白質（或多聚體蛋白質的亞基））上。在實施方式中，第一和第二表位重疊。在實施方式中，第一和第二表位不重疊。在實施方式中，第一和第二表位在不同的抗原（例如不同的蛋白質（或多聚體蛋白質的不同亞基））上。在實施方式中，雙特異性抗體分子包含對第一表位具有結合特異性的重鏈可變結構域序列和輕鏈可變結構域序列以及對第二表位具有結合特異性的重鏈可變結構域序列和輕鏈可變結構域序列。在實施方式中，雙特異性抗體分子包含對第一表位具有結合特異性的半抗體和對第二表位具有結合特異性的半抗體。在實施方式中，雙特異性抗體分子包含對第一表位具有結合特異性的半抗體或其片段，以及對第二表位具有結合特異性的半抗體或其片段。在實施方式中，雙特異性抗體分子包含對第一表位具有結合特異性的scFv或其片段，以及對第二表位具有結合特異性的scFv或其片段。在實施方式中，該第一表位位於PD-1上，並且該第二表位位於TIM-3、LAG-3、CEACAM（例如CEACAM-1和/或CEACAM-5）、PD-L1或PD-L2上。

【0136】 在實施方式中，抗體分子包括雙抗體、和單鏈分子、以及抗體的抗原結合片段（例如，Fab、$F(ab')_2$、和Fv）。例如，抗體分子可以包含重（H）鏈可變結構域序列（在本文縮寫為VH）、和輕（L）鏈可變結構域序列（在本文縮寫為VL）。在實施方式中，抗體分子包含重鏈和輕鏈（在本文中稱為半抗體）或由其組成。在另一個實例中，抗體分子包含兩個重（H）鏈可變結構域序列和兩個輕（L）鏈可變結構域序列，從而形成兩個抗原結合位點（如Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fc、Fd、Fd'、Fv、單鏈抗體（例如scFv）、單可變結構域抗體、雙體（Dab）（二價和雙特異性）、和嵌合（例如，人源化）抗體），其可以藉由修飾完整抗體或使用重組DNA技術從頭合成的抗體產生。該等功能抗體片段保留了與其各自的抗原或受體選擇性結合的能力。抗體和抗體片段可以來自任何類別的抗體，包括但不限於IgG、IgA、IgM、IgD和IgE，以及來自任何亞類的抗體（例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4）。抗體分子的製劑可以是單株或多株的。抗體分子也可以是人、人源化、CDR移植或體外產生的抗體。抗體可具有選自例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的重鏈恒定區。抗體還可以具有選自例如κ或λ的輕鏈。術語“免疫球蛋白”（Ig）與術語“抗體”在本文中可互換地使用。

【0137】 抗體分子的抗原結合片段的實例包括：(i) Fab片段，其係由VL、VH、CL和CH1結構域組成的單價片段；(ii) F(ab')2片段，其係包含兩個在絞鏈區由二硫橋鍵連接的Fab片段的二價片段；(iii) 由VH和CH1結構域組成的Fd片段；(iv) 由抗體單臂的VL和VH結構域組成的Fv片段；(v) 由VH結構域組成的雙抗體（dAb）片段；(vi) 駱駝科（camelid）或駱駝化（camelized）可變結構域；(vii) 單鏈Fv（scFv）（參見例如Bird等人(1988) *Science*[科學] 242:423-426；和Huston等人 (1988) *Proc. Natl. Acad.*

Sci. USA [美國國家科學院院刊] 85:5879-5883）；(viii) 單一結構域抗體。該等抗體片段係使用熟悉該項技術者已知的常規技術獲得的，並且以與完整抗體相同的方式針對效用來篩選該等片段。

【0138】 術語“抗體”包括完整分子及其功能性片段。可以改變（例如突變）抗體的恒定區以修飾該抗體的性質（例如，以增加或減少以下中的一種或多種：Fc受體結合、抗體糖基化、半胱胺酸殘基數、效應細胞功能或補體功能）。

【0139】 VH和VL區可以細分為被稱為“互補決定區”（CDR）的高變區，其間插入被稱為“框架區”（FR或FW）的更保守的區域。

【0140】 框架區和CDR的範圍已經藉由許多方法精確定義（參見，Kabat, E. A.等人 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest [免疫學上感興趣的蛋白質序列], 第五版, U.S. Department of Health and Human Services [美國健康與人類服務部], NIH公開案號91-3242；Chothia, C.等人 (1987) *J. Mol. Biol.* [分子生物學雜誌] 196:901-917；以及由牛津分子AbM抗體建模軟體（Oxford Molecular's AbM antibody modelling software）使用的AbM定義）。通常參見例如，*Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains* [抗體可變結構域的蛋白質序列和結構分析]在：Antibody Engineering Lab Manual [抗體工程實驗室手冊]（編輯：Duebel, S. 和Kontermann, R.，施普林格出版社（Springer-Verlag），海德爾堡）中。

【0141】 如本文所用，術語“互補決定區”和“CDR”係指抗體可變區內的賦予抗原特異性和結合親和力的胺基酸序列。通常，每個重鏈可變區中存在三個CDR（HCDR1、HCDR2、HCDR3），並且每個輕鏈可變區中存在三個CDR（LCDR1、LCDR2、LCDR3）。

【0142】 給定CDR的精確胺基酸序列邊界可以使用許多熟知的方案中的任一種來確定，包括以下中所述的那些：卡巴特等人 (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest [免疫學興趣的蛋白質序列],” 第5版.Public Health Service, National Institutes of Health [美國國立衛生研究院，公共衛生服務部], 貝塞斯達, 馬里蘭州（ “卡巴特”編號方案），Al-Lazikani等人, (1997) *JMB* 273,927-948（ “喬西亞”編號方案）。如本文所用，根據“喬西亞”編號方案定義的CDR有時也稱為“高變環”。

【0143】 例如，根據卡巴特，將重鏈可變結構域（VH）中的CDR胺基酸殘基編號為31-35（HCDR1）、50-65（HCDR2）和95-102（HCDR3）；並將輕鏈可變結構域（VL）中的CDR胺基酸殘基編號為24-34（LCDR1）、50-56（LCDR2）和89-97（LCDR3）。根據喬西亞，將VH中的CDR胺基酸編號為26-32（HCDR1）、52-56（HCDR2）和95-102（HCDR3）；並將VL中的胺基酸殘基編號為26-32（LCDR1）、50-52（LCDR2）和91-96（LCDR3）。藉由結合卡巴特和喬西亞的CDR定義，CDR由人VH中的胺基酸殘基26-35（HCDR1）、50-65（HCDR2）和95-102（HCDR3）和人VL中的胺基酸殘基24-34（LCDR1）、50-56（LCDR2）和89-97（LCDR3）組成。

【0144】 通常，除非特別指出，否則該抗PD-1抗體分子可包括例如如表1中所述的一種或多種卡巴特 CDR和/或喬西亞高變環的任何組合。在一個實施方式中，以下定義用於表1中描述的抗PD-1抗體分子：HCDR1，根據卡巴特和喬西亞二人的組合CDR定義以及HCCDR 2-3和LCCDR 1-3，根據卡巴特的CDR定義。根據所有定義，每個VH和VL典型地包括三個CDR和四個FR，從胺基末端到羧基末端按照以下順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

【0145】 如本文所用，“免疫球蛋白可變結構域序列”係指可以形成免疫球蛋白可變結構域的結構的胺基酸序列。例如，該序列可包括天然存在的可變結構域的全部或部分胺基酸序列。例如，該序列可以包括或可以不包括一個、兩個或更多個N-或C-末端胺基酸，或者可以包括與蛋白質結構的形成相容的其他改變。

【0146】 術語“抗原結合位點”係指抗體分子的一部分，其包含形成與PD-1多肽或其表位結合的介面的決定簇。關於蛋白質（或蛋白質模擬物），抗原結合位點典型地包括形成與PD-1多肽結合的介面的一個或多個環（具有至少四個胺基酸或胺基酸模擬物）。典型地，抗體分子的抗原結合位點包括至少一個或兩個CDR和/或高變環，或更典型地至少三個、四個、五個或六個CDR和/或高變環。

【0147】 如本文所用的術語“單株抗體”或“單株抗體組成物”係指單一分子組成物的抗體分子的製品。單株抗體組成物表現出對特定表位的單一結合特異性和親和力。單株抗體可以藉由雜交瘤技術或不使用雜交瘤技術的方法（例如重組方法）製備。

【0148】 人源化或CDR-移植的抗體的至少一個或兩個但通常所有三個（重和/或輕免疫球蛋白鏈的）接受者CDR被供體CDR替換。抗體可以被至少一部分非人CDR替換，或者僅一些CDR可以被非人CDR替換。僅需要替換人源化抗體與PD-1結合所需的CDR的數量。較佳的是，供體係齧齒動物抗體，例如大鼠或小鼠抗體，並且接受者將是人框架或人共有框架。典型地，提供CDR的非人類免疫球蛋白稱為“供體”，並且提供框架的免疫球蛋白稱為“受體”。在一個實施方式中，供體免疫球蛋白係非人類（例如齧齒動物）。受體框架係天然存在的（例如人類）框架或共有框架，或

與其具有約85%或更高、較佳的是90%、95%、99%或更高同一性的序列。

示例性PD-1抑制劑

【0149】 PD-1係CD28/CTLA-4家族成員，其在例如活化的$CD4^+$和$CD8^+$ T細胞、T_{regs}、和B細胞上表現。它負調節效應T細胞傳訊和功能。PD-1在腫瘤浸潤性T細胞上被誘導，並且可導致功能性衰竭或功能障礙（Keir等人 (2008) *Annu. Rev. Immunol.* [免疫學年評] 26:677-704；Pardoll等人 (2012) *Nat Rev Cancer* [癌症自然評論] 12(4):252-64）。PD-1在與其兩種配位基（程式性死亡 - 配位基1（PD-L1）或程式性死亡 - 配位基2（PD-L2））之一結合時遞送共抑制訊號。PD-L1在許多細胞類型（包括T細胞、天然殺傷（NK）細胞、巨噬細胞、樹突細胞（DC）、B細胞、上皮細胞、血管內皮細胞）以及許多類型的腫瘤上表現。PD-L1在鼠和人腫瘤上的高表現與多種癌症中的不良臨床結果相關（Keir等人 (2008) *Annu. Rev. Immunol.* [免疫學年評] 26:677-704；Pardoll等人 (2012) *Nat Rev Cancer* [癌症自然評論] 12(4):252-64）。PD-L2在樹突細胞、巨噬細胞和一些腫瘤上表現。已經針對癌症免疫療法在臨床前和臨床上驗證了阻斷PD-1通路。臨床前和臨床研究都證明，抗PD-1阻斷可以恢復效應T細胞的活性，並產生強大的抗腫瘤響應。例如，阻斷PD-1通路可以恢復衰竭/功能失調的效應T細胞功能（例如，增殖、IFN-γ分泌或細胞溶解功能）和/或抑制T_{reg}細胞功能（Keir等人 (2008) *Annu. Rev. Immunol.* [免疫學年評] 26:677-704；Pardoll等人 (2012) *Nat Rev Cancer* [癌症自然評論]12(4):252-64）。PD-1通路的阻斷可以用抗體，其抗原結合片段，免疫黏附素，融合蛋白，或PD-1、PD-L1和/或PD-L2的寡肽實現。

【0150】 如本文所用，術語“程式性死亡1”或“PD-1”包括同種型，哺乳動物例如人PD-1，人PD-1的物種同源物，和包含至少一個與PD-1的共同表位的類似物。PD-1的胺基酸序列（例如人PD-1）係本領域已知的，例如Shinohara T等人 (1994) *Genomics*[基因組學] 23(3):704-6；Finger LR等人 *Gene*[基因] (1997) 197(1-2):177-87。

【0151】 本文所述的抗PD-1抗體分子可以根據本文描述的方法單獨使用或與本文所述的一種或多種另外的藥劑組合使用。在某些實施方式中，本文所述的組合包括PD-1抑制劑，例如，如本文所述的抗PD-1抗體分子（例如，人源化抗體分子）。

【0152】 在一個實施方式中，該抗PD-1抗體分子包括：

(a) 重鏈可變區（VH），該重鏈可變區（VH）包含SEQ ID NO: 4的HCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 5的HCDR2胺基酸序列和SEQ ID NO: 3的HCDR3胺基酸序列；以及輕鏈可變區（VL），該輕鏈可變區（VL）包含SEQ ID NO: 13的LCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 14的LCDR2胺基酸序列、和SEQ ID NO: 33的LCDR3胺基酸序列；

(b) VH，該VH包含選自SEQ ID NO: 1的HCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 2的HCDR2胺基酸序列；和SEQ ID NO: 3的HCDR3胺基酸序列；以及VL，該VL包含SEQ ID NO: 10的LCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 11的LCDR2胺基酸序列、和SEQ ID NO: 32的LCDR3胺基酸序列；

(c) VH，該VH包含SEQ ID NO: 4的HCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 5的HCDR2胺基酸序列和SEQ ID NO: 3的HCDR3胺基酸序列；以及VL，該VL包含SEQ ID NO: 13的LCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 14的LCDR2胺基酸序列、和SEQ ID NO: 33的LCDR3胺基酸序列；或

(d) VH，該VH包含SEQ ID NO: 1的HCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 2的HCDR2胺基酸序列；和SEQ ID NO: 3的HCDR3胺基酸序列；以及VL，該VL包含SEQ ID NO: 10的LCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 11的LCDR2胺基酸序列、和SEQ ID NO: 32的LCDR3胺基酸序列。

【0153】 在一個實施方式中，該抗PD-1抗體分子包含：

(a) 重鏈可變區（VH），該重鏈可變區（VH）包含SEQ ID NO: 4的HCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 5的HCDR2胺基酸序列和SEQ ID NO: 3的HCDR3胺基酸序列；以及輕鏈可變區（VL），該輕鏈可變區（VL）包含SEQ ID NO: 13的LCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 14的LCDR2胺基酸序列、和SEQ ID NO: 33的LCDR3胺基酸序列；

(b) VH，該VH包含SEQ ID NO: 1的HCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 2的HCDR2胺基酸序列；和SEQ ID NO: 3的HCDR3胺基酸序列；以及VL，該VL包含SEQ ID NO: 10的LCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 11的LCDR2胺基酸序列、和SEQ ID NO: 32的LCDR3胺基酸序列；

(c) VH，該VH包含SEQ ID NO: 224的HCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 5的HCDR2胺基酸序列和SEQ ID NO: 3的HCDR3胺基酸序列；以及VL，該VL包含SEQ ID NO: 13的LCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 14的LCDR2胺基酸序列、和SEQ ID NO: 33的LCDR3胺基酸序列；或

(d) VH，該VH包含SEQ ID NO: 224的HCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 2的HCDR2胺基酸序列；和SEQ ID NO: 3的HCDR3胺基酸序列；以及VL，該VL包含SEQ ID NO: 10的LCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 11的LCDR2胺基酸序列、和SEQ ID NO: 32的LCDR3胺基酸序列。

【0154】 在某些實施方式中，該抗PD-1抗體分子包含：

(i) 重鏈可變區（VH），該重鏈可變區（VH）包含選自SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 224的HCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 2的HCDR2胺基酸序列；和SEQ ID NO: 3的HCDR3胺基酸序列；並且

(ii) 輕鏈可變區（VL），該輕鏈可變區（VL）包含SEQ ID NO: 10的LCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 11的LCDR2胺基酸序列、和SEQ ID NO: 32的LCDR3胺基酸序列。

【0155】 在其他實施方式中，該抗PD-1抗體分子包含：

(i) 重鏈可變區（VH），該重鏈可變區（VH）包含選自SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 224的HCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 5的HCDR2胺基酸序列和SEQ ID NO: 3的HCDR3胺基酸序列；並且

(ii) 輕鏈可變區（VL），該輕鏈可變區（VL）包含SEQ ID NO: 13的LCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 14的LCDR2胺基酸序列、和SEQ ID NO: 33的LCDR3胺基酸序列。

【0156】 在前述抗體分子的實施方式中，該HCDR1包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列。在其他實施方式中，該HCDR1包含SEQ ID NO: 4的胺基酸序列。在又其他實施方式中，該HCDR1包含SEQ ID NO: 224的胺基酸序列。

【0157】 在實施方式中，前述抗體分子具有包含至少一個框架（FW）區的重鏈可變區，該框架區包含SEQ ID NO: 147、151、153、157、160、162、166、或169中任何一項的胺基酸序列，或與其具有至少90%同一性的胺基酸序列，或者與SEQ ID NO: 147、151、153、157、160、162、166、或169中任何一項的胺基酸序列相比具有不超過兩個胺基酸取代、插入或缺失。

【0158】 在其他實施方式中，前述抗體分子具有包含至少一個框架區的重鏈可變區，該框架區包含SEQ ID NO: 147、151、153、157、160、162、166、或169中任何一項的胺基酸序列。

【0159】 在又其他實施方式中，前述抗體分子具有包含至少兩個、三個或四個框架區的重鏈可變區，該框架區包含SEQ ID NO: 147、151、153、157、160、162、166、或169中任何一項的胺基酸序列。

【0160】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含SEQ ID NO: 147或151的VHFW1胺基酸序列，SEQ ID NO: 153、157或160的VHFW2胺基酸序列，和SEQ ID NO: 162或166的VHFW3胺基酸序列，並且視情況，還包含SEQ ID NO: 169的VHFW4胺基酸序列。

【0161】 在其他實施方式中，前述抗體分子具有包含至少一個框架區的輕鏈可變區，該框架區包含SEQ ID NO: 174、177、181、183、185、187、191、194、196、200、202、205、或208中任何一項的胺基酸序列，或與其具有至少90%同一性的胺基酸序列，或者與SEQ ID NO: 174、177、181、183、185、187、191、194、196、200、202、205、或208中任何一項的胺基酸序列相比具有不超過兩個胺基酸取代、插入或缺失。

【0162】 在其他實施方式中，前述抗體分子具有包含至少一個框架區的輕鏈可變區，該框架區包含SEQ ID NO: 174、177、181、183、185、187、191、194、196、200、202、205、或208中任何一項的胺基酸序列。

【0163】 在其他實施方式中，前述抗體分子具有包含至少兩個、三個或四個框架區的輕鏈可變區，該框架區包含SEQ ID NO: 174、177、181、183、185、187、191、194、196、200、202、205、或208中任何一項的胺基酸序列。

【0164】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含SEQ ID NO: 174、177、181、183或185的VLFW1胺基酸序列，SEQ ID NO: 187、191或194的VLFW2胺基酸序列，和SEQ ID NO: 196、200、202或205的VLFW3胺基酸序列，並且視情況，還包含SEQ ID NO: 208的VLFW4胺基酸序列。

【0165】 在其他實施方式中，前述抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與SEQ ID NO: 38、50、82或86中任何一項至少85%同一的胺基酸序列。

【0166】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 38、50、82、或86的胺基酸序列。

【0167】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與SEQ ID NO: 42、46、54、58、62、66、70、74或78中任何一項至少85%同一的胺基酸序列。

【0168】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 42、46、54、58、62、66、70、74、或78的胺基酸序列。

【0169】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 38的胺基酸序列。

【0170】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈。

【0171】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 91的胺基酸序列的重鏈。

【0172】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 50的胺基酸序列。

【0173】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 52或SEQ ID NO: 102的胺基酸序列的重鏈。

【0174】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 82的胺基酸序列。

【0175】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 84的胺基酸序列的重鏈。

【0176】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 86的胺基酸序列。

【0177】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 88的胺基酸序列的重鏈。

【0178】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 42的胺基酸序列。

【0179】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 44的胺基酸序列的輕鏈。

【0180】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 46的胺基酸序列。

【0181】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 48的胺基酸序列的輕鏈。

【0182】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 54的胺基酸序列。

【0183】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 56的胺基酸序列的輕鏈。

【0184】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 58的胺基酸序列。

【0185】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 60的胺基酸序列的輕鏈。

【0186】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列。

【0187】 在其他實施方式中，前述抗體包含含有SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈。

【0188】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列。

【0189】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈。

【0190】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列。

【0191】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 72的胺基酸序列的輕鏈。

【0192】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 74的胺基酸序列。

【0193】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 76的胺基酸序列的輕鏈。

【0194】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 78的胺基酸序列。

【0195】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 80的胺基酸序列的輕鏈。

【0196】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 42的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0197】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0198】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0199】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 50的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0200】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 46的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0201】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 50的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 46的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0202】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 50的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 54的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0203】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 54的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0204】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 58的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0205】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0206】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 50的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0207】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 74的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0208】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 78的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0209】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 82的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0210】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 82的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0211】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 86的胺基酸序列的重鏈可變結構域和含有SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈可變結構域。

【0212】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 91的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 44的胺基酸序列的輕鏈。

【0213】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 91的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 56的胺基酸序列的輕鏈。

【0214】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 91的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈。

【0215】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 91的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 72的胺基酸序列的輕鏈。

【0216】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 102的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 72的胺基酸序列的輕鏈。

【0217】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 44的胺基酸序列的輕鏈。

【0218】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 48的胺基酸序列的輕鏈。

【0219】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 52的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 48的胺基酸序列的輕鏈。

【0220】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 52的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 56的胺基酸序列的輕鏈。

【0221】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 56的胺基酸序列的輕鏈。

【0222】 在其他實施方式中，前述抗體包含含有SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 60的胺基酸序列的輕鏈。

【0223】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈。

【0224】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 52的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈。

【0225】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈。

【0226】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 52的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 72的胺基酸序列的輕鏈。

【0227】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 72的胺基酸序列的輕鏈。

【0228】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 76的胺基酸序列的輕鏈。

【0229】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 80的胺基酸序列的輕鏈。

【0230】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 84的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 72的胺基酸序列的輕鏈。

【0231】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 84的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈。

【0232】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含含有SEQ ID NO: 88的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈。

【0233】 在其他實施方式中，前述抗體分子選自Fab、F(ab')2、Fv或單鏈Fv片段（scFv）。

【0234】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含選自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的重鏈恒定區。

【0235】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含選自κ或λ輕鏈恒定區的輕鏈恒定區。

【0236】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含人IgG4重鏈恒定區（其在SEQ ID NO: 212或214的位置228（根據EU編號）或位置108處具有突變）和κ輕鏈恒定區。

【0237】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含人IgG4重鏈恒定區（其在SEQ ID NO: 212或214的位置228（根據EU編號）或位置108處具有絲胺酸至脯胺酸突變）和κ輕鏈恒定區。

【0238】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含人IgG1重鏈恒定區（其在SEQ ID NO: 216的位置297（根據EU編號）或位置180處具有天冬醯胺至丙胺酸突變）和κ輕鏈恒定區。

【0239】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含人IgG1重鏈恒定區（其在SEQ ID NO: 217的位置265（根據EU編號）或位置148處具有天冬胺酸鹽至丙胺酸突變，以及在SEQ ID NO: 217的位置329（根據EU編號）或位置212處具有脯胺酸至丙胺酸突變）和κ輕鏈恒定區。

【0240】 在其他實施方式中，前述抗體分子包含人IgG1重鏈恒定區（其在SEQ ID NO: 218的位置234（根據EU編號）或位置117處具有亮胺酸至丙胺酸突變，以及在SEQ ID NO: 218的位置235（根據EU編號）或位置118處具有亮胺酸至丙胺酸突變）和κ輕鏈恒定區。

【0241】 在其他實施方式中，前述抗體分子能夠結合人PD-1，其中解離常數（K_D）小於約0.2 nM。

【0242】 在一些實施方式中，前述抗體分子結合人PD-1，其中KD小於約0.2 nM、0.15 nM、0.1 nM、0.05 nM、或0.02 nM，例如約0.13 nM至0.03 nM，例如約0.077 nM至0.088 nM，例如約0.083 nM，例如如藉由Biacore方法測量的。

【0243】 在其他實施方式中，前述抗體分子結合食蟹猴PD-1，其中K_D小於約0.2 nM、0.15 nM、0.1 nM、0.05 nM、或0.02 nM，例如約0.11 nM至0.08 nM，例如約0.093 nM，例如如藉由Biacore方法測量的。

【0244】 在某些實施方式中，前述抗體分子結合人PD-1和食蟹猴PD-1兩者，其中K_D係相似的，例如在nM範圍內，例如如藉由Biacore方法測量的。在一些實施方式中，前述抗體分子結合人PD-1-Ig融合蛋白，其中K_D小於約0.1 nM、0.075 nM、0.05 nM、0.025 nM、或0.01 nM，例如約0.04 nM，例如如藉由ELISA測量的。

【0245】 在一些實施方式中，前述抗體分子結合表現人PD-1的Jurkat細胞（例如人PD-1轉染的Jurkat細胞），其中K_D小於約0.1 nM、0.075 nM、0.05 nM、0.025 nM、或0.01 nM，例如約0.06 nM，例如如藉由FACS分析測量的。

【0246】 在一些實施方式中，前述抗體分子結合食蟹猴T細胞，其中K_D小於約1 nM、0.75 nM、0.5 nM、0.25 nM、或0.1 nM，例如約0.4 nM，例如如藉由FACS分析測量的。

【0247】 在一些實施方式中，前述抗體分子結合表現食蟹猴PD-1的細胞（例如用食蟹猴PD-1轉染的細胞），其中K_D小於約1 nM、0.75 nM、0.5 nM、0.25 nM、或0.01 nM，例如約0.6 nM，例如如藉由FACS分析測量的。

【0248】 在某些實施方式中，前述抗體分子不具有與小鼠或大鼠PD-1的交叉反應性。在其他實施方式中，前述抗體具有與恒河猴PD-1的交叉反應性。例如，可以使用表現PD-1的細胞（例如表現人PD-1的300.19細胞）藉由Biacore方法或結合測定來測量交叉反應性。在其他實施方式中，前述抗體分子結合PD-1的細胞外Ig樣結構域。

【0249】 在其他實施方式中，前述抗體分子能夠減少PD-1與PD-L1、PD-L2或兩者，或者與表現PD-L1、PD-L2或兩者的細胞的結合。在一些實施方式中，前述抗體分子減少（例如阻斷）PD-L1與表現PD-1的細胞（例如表現人PD-1的300.19細胞）的結合，其中IC50小於約1.5 nM、1 nM、0.8 nM、0.6 nM、0.4 nM、0.2 nM、或0.1 nM，例如在約0.79 nM和約1.09 nM之間，例如約0.94 nM，或約0.78 nM或更小，例如約0.3 nM。在一些實施方式中，前述抗體減少（例如阻斷）PD-L2與表現PD-1的細胞（例如表現人PD-1的300.19細胞）的結合，其中IC50小於約2 nM、1.5 nM、1 nM、0.5 nM、或0.2 nM，例如在約1.05 nM和約1.55 nM之間，或約1.3 nM或更小，例如約0.9 nM。

【0250】 在其他實施方式中，前述抗體分子能夠增強抗原特異性T細胞響應。

【0251】 在實施方式中，該抗體分子係單特異性抗體分子或雙特異性抗體分子。在實施方式中，該抗體分子對PD-1具有第一結合特異性，並且對TIM-3、LAG-3、CEACAM（例如CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5）、PD-L1或PD-L2具有第二結合特異性。在實施方式中，該抗體分子包含抗體的抗原結合片段，例如半抗體或半抗體的抗原結合片段。

【0252】 在一些實施方式中，與使用同種型對照（例如IgG4）時IL-2的表現相比，前述抗體分子將來自葡萄球菌腸毒素B（SEB）（例如，以25 μg/mL）活化的細胞的IL-2表現增加至少約2、3、4、5倍，例如約2至3倍，例如約2至2.6倍，例如約2.3倍，例如，如在SEB T細胞活化測定或人全血離體測定中所測量的。

【0253】 在一些實施方式中，與使用同種型對照（例如IgG4）時IFN-γ的表現相比，前述抗體分子將來自抗CD3（例如以0.1 μg/mL）刺激的T細胞的IFN-γ表現增加至少約2、3、4、5倍，例如約1.2至3.4倍，例如約2.3倍，例如，如在IFN-γ活性測定中所測量的。

【0254】 在一些實施方式中，與使用同種型對照（例如IgG4）時IFN-γ的表現相比，前述抗體分子將來自SEB（例如以3 pg/mL）活化的T細胞的IFN-γ表現增加至少約2、3、4、5倍，例如約0.5至4.5倍，例如約2.5倍，例如，如在IFN-γ活性測定中所測量的。

【0255】 在一些實施方式中，與使用同種型對照（例如IgG4）時IFN-γ的表現相比，前述抗體分子將來自用CMV肽活化的T細胞的IFN-γ表現增加至少約2、3、4、5倍，例如約2至3.6倍，例如約2.8倍，例如，如在IFN-γ活性測定中所測量的。

【0256】 在一些實施方式中，與使用同種型對照（例如IgG4）時CD8+ T細胞的增殖相比，上述抗體分子使用CMV肽活化的CD8+ T細胞的增殖增加至少約1、2、3、4、5倍，例如約1.5倍，例如如由藉由至少n（例如n = 2或4）個細胞分裂的CD8+ T細胞的百分比來測量的。

【0257】 在某些實施方式中，前述抗體分子的Cmax在約100 μg/mL和約500 μg/mL之間、在約150 μg/mL和約450 μg/mL之間、在約250 μg/mL和約350 μg/mL之間、或在約200 μg/mL和約400 μg/mL之間，例如約292.5 μg/mL，例如如在猴中所測量的。

【0258】 在某些實施方式中，前述抗體分子的$T_{1/2}$在約250小時和約650小時之間、在約300小時和約600小時之間、在約350小時和約550小時之間、或在約400小時和約500小時之間，例如約465.5小時，例如如在猴中所測量的。

【0259】 在一些實施方式中，前述抗體分子結合PD-1，其中Kd低於5×10^{-4}、1×10^{-4}、5×10^{-5}、或1×10^{-5} s^{-1}，例如約2.13×10^{-4} s^{-1}，例如如藉由Biacore方法測量的。在一些實施方式中，前述抗體分子結合PD-1，其中Ka快於1×10^{4}、5×10^{4}、1×10^{5}、或5×10^{5} $M^{1}s^{1}$，例如約2.78×10^{5} $M^{1}s^{-1}$，例如如藉由Biacore方法測量的。

【0260】 在一些實施方式中，前述抗PD-1抗體分子結合PD-1的C鏈、CC'環、C'鏈和FG環內的一個或多個殘基。PD-1的結構域結構描述於例如以下文獻中：Cheng等人, "Structure and Interactions of the Human Programmed Cell Death 1 Receptor[人類程式性細胞死亡1受體的結構和相互作用]" *J. Biol. Chem.*[生物化學雜誌] 2013, 288:11771-11785。如Cheng等人中所述，C鏈包含殘基F43-M50，CC'環包含S51-N54，C'鏈包含殘基Q55-F62，並且FG環包含殘基L108-I114（根據Chang等人（同上）所述的胺基酸編號）。因此，在一些實施方式中，如本文所述的抗PD-1抗體結合PD-1的F43-M50、S51-N54、Q55-F62和L108-I114的一個或多個範圍中的至少一個殘基。在一些實施方式中，如本文所述的抗PD-1抗體結合PD-1的F43-M50、S51-N54、Q55-F62和L108-I114的兩個、三個或所有四個範圍中的至少一個殘基。在一些實施方式中，該抗PD-1抗體結合PD-1中的殘基，該殘基也是PD-L1和PD-L2之一或二者的結合位點的一部分。

【0261】 在另一個方面，本發明提供了一種分離的核酸分子，其編碼上述抗體分子、其載體和宿主細胞中的任一項。

【0262】 還提供了編碼任何前述抗體分子的抗體重鏈可變區或輕鏈可變區或兩者的分離的核酸。

【0263】 在一個實施方式中，分離的核酸編碼重鏈CDR 1-3，其中所述核酸包含SEQ ID NO: 108-112、223、122-126、133-137或144-146的核苷酸序列。

【0264】 在另一個實施方式中，分離的核酸編碼輕鏈CDR 1-3，其中所述核酸包含SEQ ID NO: 113-120、127-132或138-143的核苷酸序列。

【0265】 在其他實施方式中，前述核酸進一步包含編碼重鏈可變結構域的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列與SEQ ID NO: 39、51、83、87、90、95或101中的任一項具有至少85%同一性。

【0266】 在其他實施方式中，前述核酸進一步包含編碼重鏈可變結構域的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO: 39、51、83、87、90、95或101中的任一項。

【0267】 在其他實施方式中，前述核酸進一步包含編碼重鏈的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列與SEQ ID NO: 41、53、85、89、92、96或103中的任一項具有至少85%同一性。

【0268】 在其他實施方式中，前述核酸進一步包含編碼重鏈的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO: 41、53、85、89、92、96或103中的任一項。

【0269】 在其他實施方式中，前述核酸進一步包含編碼輕鏈可變結構域的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列與SEQ ID NO: 45、49、57、61、65、69、73、77、81、94、98、100、105或107中的任一項具有至少85%同一性。

【0270】 在其他實施方式中，前述核酸進一步包含編碼輕鏈可變結構域的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO: 45、49、57、61、65、69、73、77、81、94、98、100、105或107中的任一項。

【0271】 在其他實施方式中，前述核酸進一步包含編碼輕鏈的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列與SEQ ID NO: 45、49、57、61、65、69、73、77、81、94、98、100、105或107中的任一項具有至少85%同一性。

【0272】 在其他實施方式中，前述核酸進一步包含編碼輕鏈的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO: 45、49、57、61、65、69、73、77、81、94、98、100、105或107中的任一項。

【0273】 在某些實施方式中，提供了包含前述核酸的一種或多種表現載體和宿主細胞。

【0274】 還提供了產生抗體分子或其片段之方法，該方法包括在適於基因表現的條件下培養如本文所述的宿主細胞。

【0275】 在一個方面，本發明的特徵在於提供本文所述的抗體分子之方法。該方法包括：提供PD-1抗原（例如包含至少一部分PD-1表位的抗原）；獲得特異性結合PD-1多肽的抗體分子；並評估該抗體分子是否特異性結合PD-1多肽，或評估該抗體分子調節（例如抑制）PD-1活性的功效。該方法可以進一步包括將該抗體分子向受試者（例如人或非人動物）給予。

【0276】 在另一個方面，本發明提供了組成物，例如藥物組成物，其包括藥學上可接受的載體、賦形劑或穩定劑和至少一種治療劑（例如本文所述的抗PD-1抗體分子）。在一個實施方式中，該組成物（例如藥物組成物）包括抗體分子和一種或多種試劑（例如，如本文所述的治療劑或其他抗體分子）的組合。在一個實施方式中，將該抗體分子與標記物或治療劑綴合。

【0277】 在某些實施方式中，本文所述的組成物包含PD-1抑制劑，該抑制劑選自Spartalizumab（PDR001，諾華公司（Novartis））、納武單抗

（百時美施貴寶公司（Bristol-Myers Squibb））、派姆單抗（默克公司（Merck & Co））、匹地利珠單抗（CureTech公司）、MEDI0680（米迪繆尼有限公司（Medimmune））、REGN2810（再生元公司（Regeneron））、TSR-042（Tesaro）、PF-06801591（輝瑞公司（Pfizer））、BGB-A317（百濟神州公司（Beigene））、BGB-108（百濟神州公司（Beigene））、INCSHR1210（因賽特公司（Incyte））、或AMP-224（Amplimmune公司）。

藥物組成物和套件

【0278】 在另一個方面，本發明提供了組成物，例如藥學上可接受的組成物，其包括與藥學上可接受的載體一起配製的本文所述的抗體分子。如本文所用的，“藥學上可接受的運載體”包括生理學上相容的任何和所有溶劑、分散介質、等滲劑和吸收延遲劑等。載體可適用於靜脈內、肌肉內、皮下、腸胃外、直腸、脊柱或表皮給予（例如藉由注射或輸注）。

【0279】 本發明的組成物可以呈多種形式。該等包括例如液體、半固體和固體劑型，如液體溶液（例如，可注射和可輸注溶液），分散體或懸浮液，脂質體和栓劑。較佳的形式取決於預期的給藥方式和治療應用。典型的較佳的組成物呈可注射或可輸注溶液的形式。較佳的給藥方式係腸胃外（例如靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內）給予。在較佳的實施方式中，抗體藉由靜脈內輸注或注射給予。在另一個較佳的實施方式中，抗體藉由肌肉內或皮下注射給予。

【0280】 如本文所用的短語“腸胃外給予（parenteral administration和administered parenterally）”意指除了腸道和局部給予以外的給予方式，通常藉由注射，並且包括但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、

眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內、硬腦膜外以及胸骨內注射和輸注。

【0281】 治療組成物在製造和貯藏條件下典型地應該是無菌和穩定的。該組成物可以被配製成溶液、微乳、分散體、脂質體、或適合於高抗體濃度的其他有序結構。可以藉由以下各項來製備無菌可注射溶液：將活性化合物（即抗體或抗體部分）以所需的量，根據需要，與一種以上列舉的成分或該等成分的組合併入適當的溶劑中，然後進行過濾滅菌。總體上，藉由將有效化合物摻入無菌媒介物來製備分散體，該無菌媒介物含有基礎分散介質以及來自以上列舉的所需其他成分。就用於製備無菌可注射溶液的無菌粉末而言，較佳的是製備方法係真空乾燥和冷凍乾燥，該等方法產生活性成分的粉末以及來自其以前的無菌過濾溶液的任何另外的所希望的成分。可以例如藉由使用塗層（如卵磷脂）、藉由在分散液的情況下維持所需顆粒大小以及藉由使用表面活性劑來維持適當的溶液流動性。可以藉由在組成物中包含延遲吸收的藥劑（例如單硬脂酸鹽和明膠）來實現可注射組成物的吸收延長。

【0282】 抗體分子可以藉由本領域已知的多種方法給予，但是對於許多治療應用，較佳的給予途徑/方式係靜脈內注射或輸注。例如，抗體分子可以藉由靜脈內輸注以超過20 mg/min，例如20 mg/min-40 mg/min，並且典型地大於或等於40 mg/min的速率給予，以達到約35 mg/m2至440 mg/m2，典型地約70 mg/m2至310 mg/m2並且更典型地約110 mg/m2至130 mg/m2的劑量。在實施方式中，抗體分子可以藉由靜脈內輸注以小於10 mg/min的速率給予；較佳的是小於或等於5 mg/min，以達到約1 mg/m2至100 mg/m2，較佳的是約5 mg/m2至50 mg/m2，約7 mg/m2至25 mg/m2並且更較佳的是約10 mg/m2的劑量。如熟悉該項技術者將理解的，給予途經和

/或方式將隨所希望的結果而變化。在某些實施方式中，活性化合物可與將保護該化合物避免快速釋放的載體一起製備，如控釋配製物，包括植入物、經皮貼片和微膠囊化遞送系統。可以使用可生物降解、生物相容的聚合物，如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐類、聚乙醇酸、膠原、聚原酸酯類、以及聚乳酸。許多用於製備此類配製物的方法係獲得專利權的或是熟悉該項技術者通常已知的。參見例如*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*[緩控釋藥物遞送系統], J. R. Robinson編輯, 馬塞爾穧德克爾公司（Marcel Dekker, Inc.）, 紐約, 1978。

【0283】 在某些實施方式中，抗體分子可以口服給予，例如，與惰性稀釋劑或可同化的可食用載體一起。化合物（和其他成分，如果希望的話）也可以包封在硬殼或軟殼明膠膠囊中，壓製成片劑，或直接摻入受試者的飲食中。對於口服治療給藥，化合物可與賦形劑混合並以可攝入的片劑、口含片、錠劑、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑等形式使用。為了藉由除腸胃外給藥以外的其他方式給予本發明化合物，可能需要用材料包被該化合物或將該化合物與材料共同給予以防止其失活。治療組成物還可以用本領域已知的醫療裝置給予。

【0284】 調節劑量方案以提供最佳的希望響應（例如，治療響應）。例如，如由治療情況的緊急狀態所指示的，可以給予單次推注，可以隨著時間的過去給予若干個分次劑量，或可以按比例地減少或增加劑量。特別有利的是以劑量單位形式配製腸胃外組成物以便給藥和劑量統一。如本文所用的劑量單位形式係指適合作為用於待被治療的受試者的單元劑量的物理上離散的單位；每個單位含有經計算與所要求的藥物載體聯合產生所希望的治療效果的預定量的活性化合物。本發明劑量單位形式的規格係藉由以下指定並且直接取決於以下：(a) 活性化合物的獨特特徵和有待實現的具

體治療效果，以及 (b) 在混配這種活性化合物用於治療個體的敏感性的領域中的固有限制。

【0285】 治療或預防有效量的抗體分子的示例性、非限制性範圍係0.1 mg/kg-30 mg/kg，更較佳的是1 mg/kg-25 mg/kg。抗PD-1抗體的劑量和治療方案可由技術人員確定。在某些實施方式中，將該抗PD-1抗體分子藉由注射（例如皮下或靜脈內）以約1 mg/kg至40 mg/kg，例如1 mg/kg至30 mg/kg，例如約5 mg/kg至25 mg/kg、約10 mg/kg至20 mg/kg、約1至5 mg/kg、1 mg/kg至10 mg/kg、5 mg/kg至15 mg/kg、10 mg/kg至20 mg/kg、15 mg/kg至25 mg/kg、或約3 mg/kg的劑量給予。該給藥日程表可以從例如每週一次至每2、3、或4週一次變化。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子以從約10 mg/kg至20 mg/kg的劑量給予，每兩週一次。

【0286】 作為另一個實例，治療或預防有效量的抗體分子的示例性、非限制性範圍係200 mg-500 mg，更較佳的是300 mg/kg-400 mg/kg。抗PD-1抗體的劑量和治療方案可由技術人員確定。在某些實施方式中，將該抗PD-1抗體分子藉由注射（例如，皮下或靜脈內）以約200 mg至500 mg，例如約250 mg至450 mg、約300 mg至400 mg、約250 mg至350 mg、約350 mg至450 mg、或約300 mg、或約400 mg的劑量（例如固定劑量）給予。該給藥日程表（例如，固定劑量給藥日程表）可以從例如每週一次到每2、3、4、5或6週一次變化。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子以從約300 mg至400 mg的劑量給予，每三週一次或每四週一次。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子以從約300 mg的劑量給予，每三週一次。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子以從約400 mg的劑量給予，每四週一次。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子以從約300 mg的劑量給予，每四週一次。在一個實施方式中，將該抗PD-1抗體分子以從約400 mg

的劑量給予，每三週一次。雖然不希望受理論束縛，但在一些實施方式中，平或固定劑量可以對患者有益，例如，以節省藥物供應和減少藥房錯誤。

【0287】 在一些實施方式中，抗PD-1抗體分子的清除率（CL）為從約6 mL/h至16 mL/h，例如約7 mL/h至15 mL/h，約8 mL/h至14 mL/h，約9 mL/h至12 mL/h，或約10 mL/h至11 mL/h，例如約8.9 mL/h、10.9 mL/h、或13.2 mL/h。

【0288】 在一些實施方式中，抗PD-1抗體分子的CL重量指數為從約0.4至0.7，約0.5至0.6，或0.7或更小，例如0.6或更小，或約0.54。

【0289】 在一些實施方式中，抗PD-1抗體分子的穩態分佈體積（Vss）為從約5 V至10 V，例如約6 V至9 V、約7 V至8 V或約6.5 V至7.5 V，例如約7.2 V。

【0290】 在一些實施方式中，抗PD-1抗體分子的半衰期為從約10天至30天，例如約15天至25天、約17天至22天、約19天至24天、或約18天至22天，例如約20天。

【0291】 在一些實施方式中，抗PD-1抗體分子的Cmin（例如針對80 kg患者）為至少約0.4 μg/mL，例如至少約3.6 μg/mL，例如從約20 μg/mL至50 μg/mL，例如約22 μg/mL至42 μg/mL、約26 μg/mL至47 μg/mL、約22 μg/mL至26 μg/mL、約42 μg/mL至47 μg/mL、約25 μg/mL至35 μg/mL、約32 μg/mL至38 μg/mL，例如約31 μg/mL或約35 μg/mL。在一個實施方式中，在以約400 mg的劑量（每四週一次）接受抗PD-1抗體分子的患者中測定Cmin。在另一個實施方式中，在以約300 mg的劑量（每三週一次）接受抗PD-1抗體分子的患者中測定Cmin。在某些實施方式中，與抗PD-1抗體分子的EC50相比，Cmin高至少約50倍，例如至少約60倍、65倍、70

倍、75倍、80倍、85倍、90倍、95倍、或100倍，例如至少高約77倍，例如如基於SEB離體測定中的IL-2變化所確定的。在其他實施方式中，與抗PD-1抗體分子的EC90相比，Cmin高至少5倍，例如至少6倍、7倍、8倍、9倍、或10倍，例如至少高約8.6倍，例如如基於SEB離體測定中的IL-2變化所確定的。

【0292】 該抗體分子可以藉由靜脈內輸注以超過20 mg/min，例如20 mg/min-40 mg/min，並且典型地大於或等於40 mg/min的速率給予，以達到約35 mg/m2至440 mg/m2，典型地約70 mg/m2至310 mg/m2，並且更典型地約110 mg/m2至130 mg/m2的劑量。在實施方式中，約110 mg/m^2至130 mg/m^2的輸注速率達到約3 mg/kg的水平。在其他實施方式中，該抗體分子可以以小於10 mg/min，例如小於或等於5 mg/min的速率藉由靜脈輸注給予以達到約1 mg/m2至100 mg/m2，例如約5 mg/m2至50 mg/m2、約7 mg/m2至25 mg/m2，或約10 mg/m2的劑量。在一些實施方式中，該抗體在約30 min的時間內輸注。應注意，劑量值可隨待緩解的病症的類型和嚴重程度而變化。應進一步理解，對於任何特定受試者，應根據個體需要和給予或監督組成物給予的人的專業判斷隨時間調整特定劑量方案，並且本文所述的劑量範圍僅是示例性的，並不旨在限制所要求保護的組成物的範圍或實踐。

【0293】 本發明的藥物組成物可包括“治療有效量”或“預防有效量”的本發明的抗體或抗體部分。“治療有效量”係指以必要的劑量和在必要的時間段內有效實現所需治療結果的量。治療有效量的經修飾抗體或抗體片段可根據諸如疾病狀態、年齡、性別和個體體重等因素以及抗體或抗體部分在個體中引發所希望響應的能力而變化。治療有效量也是其中治療有益效果超過經修飾抗體或抗體片段的任何毒性或有害作用的量。“治療有

效劑量”較佳的抑制可測量的參數，例如相對於未治療的受試者，腫瘤生長速率抑制至少約20%，更較佳的是至少約40%、甚至更較佳的是至少約60%，並且仍更較佳的是至少約80%。可以在預測人腫瘤功效的動物模型系統中評估化合物抑制可測量參數（例如癌症）的能力。可替代地，組成物的這種性質可以藉由檢查化合物抑制的能力來評估，這種抑制在體外藉由熟悉該項技術者已知的測定進行。

【0294】 “預防有效量”係指以劑量計並且持續所需的時間段以實現所希望的預防結果的有效的量。典型地，因為預防的劑量係在疾病之前或早期在受試者體內使用的，所以這種預防有效量將小於治療有效量。

【0295】 包含本文所述抗體分子的套件也在本發明的範圍內。該套件可包括一種或多種其他要素，包括：使用說明書；其他試劑，例如標記物、治療劑、或用於螯合或以其他方式偶聯抗體與標記物或治療劑或輻射防護組成物的試劑；用於製備用於給予的抗體的裝置或其他材料；藥學上可接受的載體；和用於對受試者給予的裝置或其他材料。

組合療法的另外的用途

【0296】 組合，例如本文公開的抗PD-1抗體分子，具有體外和體內診斷、以及治療和預防用途。例如，可以將該等分子向在體外或離體培養的細胞或者人類受試者給予，以治療、預防和/或診斷多種障礙，如癌症和感染性障礙。

【0297】 因此，在一個方面，本發明提供了修飾受試者中免疫響應之方法，該方法包括向該受試者給予本文所述的組合，從而修飾該受試者中的免疫響應。在一個實施方式中，免疫響應被增強、刺激或上調。

【0298】 如本文所用，術語“受試者”係具有以PD-1功能異常為特徵的障礙或病症的人類患者。

【0299】 貫穿在本申請的全文中，如果說明書的文本與序列表之間存在差異，則以說明書的文本為準。

[表1.]

【0300】 鼠、嵌合和人源化抗體分子的胺基酸和核苷酸序列。所述抗體分子包括鼠mAb BAP049，嵌合mAb BAP049-chi和BAP049-chi-Y，以及人源化mAb BAP049-hum01至BAP049-hum16和BAP049-殖株-A至BAP049-殖株-E。顯示了重鏈和輕鏈CDR、重鏈和輕鏈可變區以及重鏈和輕鏈的胺基酸和核苷酸序列。

BAP049 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 6	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO: 7	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAACCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
SEQ ID NO: 8	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO: 9	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
BAP049 LC		

SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15（喬西亞）	LCDR3	DYSYPC
SEQ ID NO: 16	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPD RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPCTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 17	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTC ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTGCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTG GAAATAAAA
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 21	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
SEQ ID NO: 22	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 23	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF

		LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-chi LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15（喬西亞）	LCDR3	DYSYPC
SEQ ID NO: 24	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPD RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPCTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 25	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTC ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTGCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 26	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPD RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPCTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 27	DNA LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTC ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTGCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-chi-Y HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC

SEQ ID NO: 20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 21	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
SEQ ID NO: 22	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 23	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC

		CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-chi-Y LC		

SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 34	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPD RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 35	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTC ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 36	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPD RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 37	DNA LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTC ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum01 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN

		RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG

		AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum01 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 43	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTC ACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 45	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTC ACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum02 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY

SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG

		AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum02 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPP RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 47	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCT CGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTT ACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGAT GCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPP RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 49	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCT CGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTT ACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGAT GCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC

		CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum03 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPP RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 47	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCT CGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTT ACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGAT GCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPP RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 49	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCT CGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTT ACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGAT GCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG

		AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum04 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC

		ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 55	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT ATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 57	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT

		ATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC

		AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum05 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 55	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT ATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 57	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC

		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT ATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum06 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC

		AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum06 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 58	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 59	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTG CCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 60	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS

		YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 61	DNA LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTG CCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum07 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum07 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 62	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 63	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT

		GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 64	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 65	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS

		QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum08 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC

		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC

SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum09 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS

SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum10 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC

		AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum10 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT

SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum11 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT

		GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum11 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG

SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC

		TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum12 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 74	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 75	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCTGCAG AAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 76	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 77	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCTGCAG AAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum13 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH

SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC

		CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum13 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 78	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 79	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTG CCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTAACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 80	LC	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 81	DNA LC	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTG CCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTAACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG

		AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 83	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 85	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC

		CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC

		TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum15 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 83	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 85	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC

		GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum15 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

		TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum16 HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 86	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 87	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 88	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 89	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG

		ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum16 LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

		QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-殖株-A HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCC ACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGG ACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO: 92	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCC ACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGG ACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAG GGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAGTTC CTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTAC CGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAG GTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGA GAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAA GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACC TGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAG AACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGAC AGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTG ACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAAC GTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
BAP049-殖株-A LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 93	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGAGTTT ACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGAC

		TTCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAG
SEQ ID NO: 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 94	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGAGTTT ACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGAC TTCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAAC AACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-殖株-B HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 95	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGG ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGC ACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGG ACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS

		QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 96	DNA HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGG ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGC ACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGG ACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAG GGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGC CGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGC TGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCC GGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGC TCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACG GTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTAC ACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGC CCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTC CTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCG AAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACC CCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCA CAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTAC GTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACC AAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTAC CGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGG GAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAG GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATC GCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAA AACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGAC TCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTG ACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAAT GTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG CACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTC TCCCTGGGA
BAP049-殖株-B LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 97	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGC

		TGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTAC TGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTC ACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGAT ATCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGC TACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAG
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 98	DNA LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTAC TGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTC ACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGAT ATCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGC TACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAAC AACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-殖株-C HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCC ACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGG ACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCT

SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 92	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCC ACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGG ACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAG GGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAGTTC CTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTAC CGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAG GTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGA GAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAA GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACC TGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAG AACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGAC AGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTG ACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAAC GTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
BAP049-殖株-C LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS

SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 99	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAG TCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACA TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTT ACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAG
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 100	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAG TCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACA TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTT ACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAAC AACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-殖株-D HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGC CTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGGCACC GGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC

		AGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACCAGATGG ACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGC ACAACAGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGC CTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGGCACC GGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACCAGATGG ACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGC ACAACAGTGACCGTGTCCTCCGCTTCTACCAAG GGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAGTTC CTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTAC CGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAG GTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGA GAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAA GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACC TGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAG AACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGAC AGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTG ACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAAC GTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
BAP049-殖株-D LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT

SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 104	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTT ACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAG
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 105	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTT ACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAAC AACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-殖株-E HC		
SEQ ID NO: 1（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 95	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGG ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGC ACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGG ACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 96	DNA HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGG ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGC ACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGG ACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAG GGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGC CGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGC TGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCC GGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGC TCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACG GTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTAC ACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGC CCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTC CTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCG AAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACC CCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCA CAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTAC GTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACC AAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTAC CGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGG GAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAG GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATC GCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAA AACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGAC TCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTG ACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAAT

		GTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG CACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTC TCCCTGGGA
BAP049-殖株-E LC		
SEQ ID NO: 10（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 106	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTC ACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGC TACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAG
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 107	DNA LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTC ACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGC TACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAAC AACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT

SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 118（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 118（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi Y HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi Y LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum01 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC

SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum01 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum02 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum02 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum03 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum04 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC

SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum05 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum06 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum06 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum07 HC		

SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum07 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum08 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum09 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC

BAP049-hum10 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum10 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum11 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum11 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum12 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC

SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum13 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum13 LC		
SEQ ID NO: 121（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTAACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 223（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum15 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 223（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum15 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC

SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum16 HC		
SEQ ID NO: 108（卡巴特）	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109（卡巴特）	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum16 LC		
SEQ ID NO: 113（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114（卡巴特）	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119（卡巴特）	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117（喬西亞）	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120（喬西亞）	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-殖株-A HC		
SEQ ID NO: 122（卡巴特）	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 123（卡巴特）	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 124（卡巴特）	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 125（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 126（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 124（喬西亞）	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-殖株-A LC		
SEQ ID NO: 127（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 128（卡巴特）	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129（卡巴特）	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 130（喬西亞）	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 131（喬西亞）	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132（喬西亞）	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-殖株-B HC		
SEQ ID NO: 133（卡巴特）	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 134（卡巴特）	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 135（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 136（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137（喬西亞）	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 135（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-殖株-B LC		
SEQ ID NO: 138（卡巴特）	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAT CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 139（卡巴特）	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140（卡巴特）	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC

SEQ ID NO: 141（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 142（喬西亞）	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143（喬西亞）	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-殖株-C HC		
SEQ ID NO: 122（卡巴特）	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 123（卡巴特）	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 124（卡巴特）	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 125（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 126（喬西亞）	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 124（喬西亞）	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-殖株-C LC		
SEQ ID NO: 127（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 128（卡巴特）	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129（卡巴特）	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 130（喬西亞）	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 131（喬西亞）	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132（喬西亞）	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-殖株-D HC		
SEQ ID NO: 122（卡巴特）	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 144（卡巴特）	HCDR2	AACATCTACCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 145（卡巴特）	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
SEQ ID NO: 125（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 146（喬西亞）	HCDR2	TACCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 145（喬西亞）	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
BAP049-殖株-D LC		
SEQ ID NO: 127（卡巴特）	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 128（卡巴特）	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129（卡巴特）	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 130（喬西亞）	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 131（喬西亞）	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132（喬西亞）	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-殖株-E HC		
SEQ ID NO: 133（卡巴特）	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 134（卡巴特）	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 135（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 136（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137（喬西亞）	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 135（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-殖株-E LC		
SEQ ID NO: 138（卡巴特）	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAT CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 139（卡巴特）	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA

SEQ ID NO: 140 (卡巴特)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 141 (喬西亞)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 142 (喬西亞)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (喬西亞)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

[表2.]

人源化mAb BAP049-hum01至BAP049-hum16和BAP049-殖株-A至BAP049-殖株-E的重鏈和輕鏈框架區的胺基酸和核苷酸序列

	胺基酸序列	核苷酸序列
VHFW1 (a型)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGS (SEQ ID NO: 147)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAA GCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCT (SEQ ID NO: 148) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA GCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCT (SEQ ID NO: 149) GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA GCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCA (SEQ ID NO: 150)
VHFW1 (b型)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 151)	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT (SEQ ID NO: 152)
VHFW2 (a型)	WVRQATGQGLEWMG (SEQ ID NO: 153)	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 154) TGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGAT GGGC (SEQ ID NO: 155) TGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 156)
VHFW2 (b型)	WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 157)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCT GGGT (SEQ ID NO: 158) TGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGCCTGGAATGGCT GGGC (SEQ ID NO: 159)
VHFW2 (c型)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 160)	TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 161)
VHFW3 (a型)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCTR (SEQ ID NO: 162)	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGG CCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 163) AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGC CTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGCACCCGG (SEQ ID NO: 164) AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGC CTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCG CCGTCTACTACTGCACTAGG (SEQ ID NO: 165)

VHFW3 (b型)	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCTR (SEQ ID NO: 166)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG CCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 167) AGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCT GTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGTACCAGA (SEQ ID NO: 168)
VHFW4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 169)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC (SEQ ID NO: 170) TGGGGCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCCTCT (SEQ ID NO: 171) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC (SEQ ID NO: 172) TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCC (SEQ ID NO: 173)
VLFW1 (a型)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (SEQ ID NO: 174)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGT GACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGC (SEQ ID NO: 175) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAGTCCGT GACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGC (SEQ ID NO: 176)
VLFW1 (b型)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 177)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC (SEQ ID NO: 178) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCACT GTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCCTGC (SEQ ID NO: 179) GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCT GAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGT (SEQ ID NO: 180)
VLFW1 (c型)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC (SEQ ID NO: 181)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 182)
VLFW1 (d型)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC (SEQ ID NO: 183)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 184)
VLFW1 (e型)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 185)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 186)
VLFW2 (a型)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 187)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTAT (SEQ ID NO: 188) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 189)

		TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 190)
VLFW2 (b型)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 191)	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTAT (SEQ ID NO: 192) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 193)
VLFW2 (c型)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 194)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTAT (SEQ ID NO: 195)
VLFW3 (a型)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYC (SEQ ID NO: 196)	GGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 197) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCAC CGACTTTACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGG ACGCCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 198) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGG ACGCCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 199)
VLFW3 (b型)	GIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA YYFC (SEQ ID NO: 200)	GGGATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAAC AGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGG ATGCTGCATATTACTTCTGT (SEQ ID NO: 201)
VLFW3 (c型)	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYC (SEQ ID NO: 202)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATG ATTTTGCAACTTATTACTGT (SEQ ID NO: 203) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCAC CGAGTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACG ACTTCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 204)
VLFW3 (d型)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYC (SEQ ID NO: 205)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGAC AGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATATTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 206) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGG ATATCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 207)
VLFW4	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 208)	TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 209) TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG (SEQ ID NO: 210) TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG (SEQ ID NO: 211)

[表3.]

人IgG重鏈和人κ輕鏈的恒定區胺基酸序列

HC	**IgG4（S228P）突變型恒定區胺基酸序列（EU編號）** ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES

	KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 212)
LC	**人κ恒定區胺基酸序列** RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 213)
HC	**缺乏C-末端賴胺酸（K）的IgG4（S228P）突變型恒定區胺基酸序列（EU編號）** ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 214)
HC	**IgG1野生型** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 215)
HC	**IgG1（N297A）突變型恒定區胺基酸序列（EU編號）** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 216)
HC	**IgG1（D265A，P329A）突變型恒定區胺基酸序列（EU編號）** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 217)
HC	**IgG1（L234A，L235A）突變型恒定區胺基酸序列（EU編號）** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP

	KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 218)

[表4.]

人源化mAb BAP049-殖株-A至BAP049-殖株-E的重鏈和輕鏈前導序列的胺基酸序列

BAP049-殖株-A	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-殖株-B	HC	MAWVWTLPFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 221)
	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 222)
BAP049-殖株-C	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-殖株-D	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-殖株-E	HC	MAWVWTLPFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 221)
	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 222)

實例

【0301】 以下實例用於說明理解本發明，但並不旨在且也不應解釋為以任何方式限制其範圍。

實例1：抗PD-1抗體分子的固定劑量給藥日程表

【0302】 基於藥物動力學（PK）建模，預期利用固定劑量以適當的Cmin濃度提供對患者的暴露。超過99.5%的患者將高於EC50，並且超過93%的患者將高於EC90。示例性抗PD-1抗體分子（使用300 mg，每三週一次

（Q3W）或400 mg，每四週一次（Q4W））的預測穩態平均Cmin預期平均高於20 ug/mL（最高體重，150 kg）。

[表5.]基於固定劑量給藥日程表的示例性PK參數

PK數據集中的患者數量	46
CL（mL/h）	10.9 [8.9，13.2]；IIV：62%
CL重量指數	**0.54 [0.021，1.06]**
SS分佈體積（L）	7.2 [6.5, 7.9]；IIV：22%
半衰期（天數）	20 [17，23]；IIV：64%
80 kg患者的預測Cmin（μg/mL）	**31 [22, 42]（400mg q4w）** **35 [26, 47]（300mg q3w）**

【0303】 用任一劑量/方案（300 mg q3w或400 mg q4w）觀察到的示例性抗PD-1抗體分子的預期平均穩態Cmin濃度將比EC50（0.42 ug/mL）高至少77倍並比EC90高約8.6倍。離體效力基於SEB離體測定中的IL-2變化。

【0304】 對於300 mg Q3W或400 mg Q4W，預期不到10%的患者達到Cmin濃度低於3.6 ug/mL。對於300 mg Q3W或400 mg Q4W，預期不到0.5%的患者達到Cmin濃度低於0.4 ug/mL。

【0305】 圖12顯示了在接受相同劑量的示例性抗PD-1抗體分子時針對不同重量患者的預測C穀（Cmin）濃度。將基於體重的給藥與固定劑量進行比較（3.75 mg/kg Q3W對比300 mg Q3W和5 mg/kg Q4W對比400 mg Q4W）。圖12支持示例性抗PD-1抗體分子的固定劑量給藥。

【0306】 進一步驗證PK模型。如圖13所示，觀察到的對比模型預測的濃度位於一致的線上。圖14顯示該模型捕獲累積、時間進程和受試者內變異性。

實例2：HDM201的劑量和給藥方案

【0307】 此實例提供了臨床安全性和藥物動力學（PK）數據的總結，其支持本發明的單一藥劑HDM201針對1期試驗CHDM201X2101中的患有實性瘤的患者的劑量和方案。

【0308】 本文中，揭露的數據來自此多中心、開放標籤、首次在人中進行的、患有TP53野生型（WT）晚期實性瘤的患者中的HDM201 I期研究，在標準療法或尚無標準治療方案方面取得進展（NCT02143635）。

【0309】 發現較佳的是在4w（週）週期的d1（第一天）和d8（第八天）給出120 mg HDM201（方案1B）。該等數據來自單一療法試驗，其中數據截止日期為2016年9月19日。

【0310】 該研究的I期部分的主要目標係確定最大耐受劑量（MTD）和/或鑒定HDM201的較佳的劑量。此研究設計允許平行探索HDM201跨實體惡性腫瘤的兩種廣泛劑量策略的安全性、耐受性和臨床活性：間歇性高劑量方案（方案1A和1B）和延長的低劑量方案（方案2A和2C）。表Ex2.1總結了在實性瘤患者中評估的每個類別的給藥方案。表Ex2.2提供了本研究中涉及的患者的基線特徵。

【0311】 主要目標的終點係在第一個治療週期期間劑量限制毒性（DLT）的發生。儘管主要分析基於DLT率估計MTD，但最終較佳的劑量確定利用超出週期1 DLT率的另外的數據（包括後期循環耐受性、PK、PD和抗腫瘤活性）。

[表Ex2.1]：在實性瘤組中評估的HDM201劑量方案和劑量水平

	劑量方案	劑量水平（患者的數量）	患者的總數量
間歇性高劑量方案	1A（d1 Q3週）	12.5 mg（n = 1）	N = 26
		25 mg（n = 1）	
		50 mg（n = 4）	
		100 mg（n = 4）	
		200 mg（n = 5）	

		250 mg（n = 6）	
		350 mg（n = 5）	
	1B（4 w週期的d1、d8）	120 mg（n = 9）	N = 20
		150 mg（n = 8）	
		200 mg（n = 3）	
延長的低劑量方案	2A（2週進行/2週停止）	1 mg（n = 1）	N = 20
		2 mg（n = 2）	
		4 mg（n = 4）	
		7.5 mg（n = 4）	
		15 mg（n = 4）	
		20 mg（n = 5）	
	2C（1週進行/3週停止）	15 mg（n = 8）	N = 19
		20 mg（n = 6）	
		25 mg（n = 5）	

患者群體

【0312】 參與本研究的患者特徵在於以下表徵：

年齡≥18歲患有局部晚期或轉移性實體惡性腫瘤的患者，該等患者儘管已接受標準療法但腫瘤仍然進展，或對於該等患者尚不存在有效的標準療法

自篩選前不超過36個月採集的腫瘤活檢中獲得的腫瘤，其具有記錄的TP53 WT狀態（最低限度係外顯子5-8中沒有突變）

依據實性瘤響應評估標準（RECIST）v1.1可測量或不可測量（但可評估）的疾病

東部腫瘤協作組（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）體能狀態≤2

先前沒有用抑制p53-HDM2相互作用的化合物（例如RG7388或NVP-CGM097）治療

在研究治療前≤2週，沒有用靶向骨髓譜系的生長因子（例如G-CSF）治療

絕對中性粒細胞計數 > 1,500/μL、血小板計數 > 100,000/μL、血紅蛋白 > 9.0 g/dL

【0313】 表Ex2.2提供了本研究中涉及的患者的基線特徵。

[表Ex2.2]：基線特徵（FAS）

特性	方案1A（n＝26）	方案1B（n＝20）	方案2A（n＝20）	方案2C（n＝19）	所有方案（N＝85）
年齡（中值），歲 範圍	62 18-80	63 31-78	60 38-76	57 37-74	60 18-80
性別（男），n（%）	9 (35)	11 (55)	15 (75)	13 (68)	48 (56)
人種，n（%） 白種人（Caucasian） 黑人 亞洲人 其他 缺失	 14 (54) 1 (4) 8 (31) 2 (8) 1 (4)	 14 (70) 0 5 (25) 1 (5) 0	 14 (70) 0 4 (20) 2 (10) 0	 15 (79) 0 4 (21) 0 0	 57 (67) 1 (1) 21 (25) 5 (6) 1 (1)
WHO/ECOG PS* n（%） 0 1	 12 (46) 14 (54)	 9 (45) 11 (55)	 11 (55) 9 (45)	 10 (53) 9 (47)	 42 (49) 43 (51)
腫瘤類型，n（%） 脂肪肉瘤 肉瘤（其他） 皮膚黑素瘤 葡萄膜黑素瘤 結腸 腎 其他	 3 (12) 8 (31) 0 2 (8) 0 0 13 (50)	 4 (20) 2 (10) 1 (5) 3 (15) 1 (5) 0 9 (45)	 1 (5) 6 (30) 2 (10) 1 (5) 4 (20) 1 (5) 5 (25)	 1 (5) 3 (16) 0 1 (5) 3 (16) 1 (5) 10 (53)	 9 (11) 19 (22) 3 (4) 7 (8) 8 (9) 2 (2) 37 (44)
先前抗腫瘤方案的數量，n（%） 0 1 2 ≥3	 0 7 (27) 7 (27) 12 (46)	 2 (10) 5 (25) 4 (20) 9 (45)	 1 (5) 1 (5) 7 (35) 11 (55)	 1 (5) 1 (5) 5 (26) 12 (63)	 4 (5) 14 (16) 23 (27) 44 (52)

*WHO/ECOG PS：東部腫瘤協作組/世界衛生組織的體能狀態

統計學分析

【0314】 採用控制過量用藥的劑量遞增（EWOC）原則，由貝葉斯邏輯回歸模型（BLRM）指導劑量遞增決策。

【0315】 決策基於從研究中評估的所有劑量水平和方案可得的數據的綜合，該等數據包括劑量限制毒性、在第一治療週期內所有常見不良反應事件評價標準（CTCAE）等級≥2毒性數據、以及來自可評估患者的藥物動力學 和藥效學數據。

【0316】 對於劑量遞增和方案選擇，還考慮了週期2血液學毒性。

劑量/方案理由

【0317】 在用單一藥劑HDM201在實性瘤中評估的4種給藥方案中，發現間歇性高劑量方案1B（4w週期的d1和d8）具有最有利的治療指數。在所有測試劑量下，在此方案中3/4級血小板減少最低，並且在選擇的120 mg的RDE治療的患者中未發生（見表Ex2.3-1）。最常見的非血液學毒性係胃腸道，但在4種方案中評估的任何劑量水平都沒有劑量限制。藥物動力學 數據表明，基於臨床前數據的PK/PD建模，方案1B的120 mg劑量水平實現了治療相關暴露，並且藉由觀察以此劑量治療的患者的臨床功效得到進一步支持（1名患者具有長持續時間PR、1名患者具有未經證實的PR、並且1名患者具有SD）。120 mg劑量也在由支持劑量遞增的貝葉斯邏輯回歸模型（BLRM）推薦的有利劑量範圍內。因此，120 mg劑量的方案1B被認為係最較佳的劑量和方案。

詳細的臨床總結

【0318】 在數據截止時（2016年9月19日），85名患有實性瘤的患者在評估的4種給藥方案中用HDM201治療（參見表Ex2.1）。在評估的所有方案中，劑量限制毒性主要與骨髓抑制有關。

【0319】 在所有劑量限制性血細胞減少中，在方案中最常見3/4級中性粒細胞減少和血小板減少（表Ex2.3）。因此，4種方案中，3/4級血細胞減少

（最重要的是血小板減少）的對比發生率係告知選擇方案和劑量擴大的關鍵因素。

【0320】 發現在研究期間，HDM201誘導的骨髓抑制可以延遲發作（超過週期1）。因此，在研究過程中，使用非結合敏感性模型，在週期2中發生的劑量限制性血液學毒性也被考慮到劑量遞增決策中。表Ex2.4總結了在實性瘤中評估的所有方案中的週期1期間的劑量限制毒性和週期2中劑量限制血液學毒性的數量。

【0321】 間歇性高劑量方案1A和延長的低劑量方案2A首先在劑量遞增中進行評估。兩種方案在實現預測的治療相關暴露的劑量水平下均具有不利的DLT率和延遲的血液學毒性。因此，開展了探索另外兩種治療方案的群組：間歇性高劑量方案1B和延長的低劑量方案2C。在方案2C中，在如下劑量水平觀察DLT，在該劑量水平下暴露低於基於PK/PD建模預測為有效的暴露。

【0322】 根據方案1B以3種不同劑量水平（120 mg、150 mg和200 mg）治療了20名患者。疑似歸因於方案1B中的研究治療而報告的最常見的AE（所有等級）係噁心（12名患者，60.0%）、血小板減少/血小板計數減少（9名患者，45.0%）、中性粒細胞減少/中性粒細胞計數減少（8名患者，40.0%）和嘔吐（5名患者，25.0%）。此組中的9名患者（45.0%）經歷了至少一個懷疑與治療相關的CTCAE 3/4級AE。認為疑似歸因於研究治療的三種最常見的CTCAE 3/4級AE係：中性粒細胞減少/中性粒細胞計數減少（6名患者，30.0%）、脂肪酶增加（3名患者，15%）和血小板減少/血小板計數減少（2名患者，10.0%）。在以150 mg劑量治療的一名患者中觀察到符合DLT標準的一例長期中性粒細胞減少（在第22天開始且持續18

天）。更多詳細資訊，參見表Ex2.5。在評估的4種方案中，方案1B具有3/4級血小板減少的最低總發生率（表Ex2.3）。

【0323】 在120 mg的較佳的劑量（方案1B）時，沒有3/4級血小板減少AE的病例（參見表Ex2.3-1）。在此劑量水平，沒有由於血小板減少引起的劑量打斷或中斷，並且沒有患者需要血小板輸注。所有方案中3/4級中性粒細胞減少的發生率相似，並且在120 mg劑量水平的9名患者中的2名中觀察到。在此劑量水平下沒有非血液學劑量限制毒性或3/4級AE。

【0324】 重要的是，在120 mg（方案1B）的較佳的劑量下觀察到有意義的臨床活性。在以此劑量治療的9名患者中，患有軟組織肉瘤的患者中存在1個PR（持續18週並且在截止日期仍然進行中），在患有脂肪肉瘤的患者中存在1個未經證實的PR和1個SD（持續8週），表明在此劑量和日程表下實現治療相關的暴露。

[表Ex2.3]：疑似與研究藥物相關的所有血細胞減少不良事件-實性瘤

	中性粒細胞減少/中性粒細胞計數減少*		白細胞減少/白血細胞計數減少*		貧血		血小板減少/血小板計數減少*	
方案（n）	所有等級 n（%）	G3/4 n（%）	所有等級 n（%）	G3/4 n（%）	所有等級 n（%）	G3/4 n（%）	所有等級 n（%）	G3/4 n（%）
方案1A（n = 26）	9 (34.6)	8 (30.7)	9 (34.6)	5 (19.2)	10 (38.5)	3 (11.5)	12 (46.2)	8 (30.8)
方案1B（n = 20）	8 (40.0)	6 (30.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	5 (25.0)	0	9 (45.0)	2 (10.0)
方案2A（n = 20）	5 (25.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	6 (30.0)	4 (20.0)	10 (50.0)	7 (35.0)
方案2C（n = 19）	3 (15.8)	2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.3)	4 (21.1)	3 (15.8)	8 (42.1)	3 (15.8)
RDE（方案1B 120	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (33.3)	0	2 (22.2)	0	4 (44.4)	0

mg）（n＝9）								
*較佳的項的組合								

[表Ex2.4]：實體腫瘤中的治療週期1 DLT和週期2血液學劑量限制毒性

	劑量方案	劑量水平（n）	DLT（週期1）	血液學劑量限制毒性（週期2）
間歇性高劑量方案	1A（d1 Q3週）	12.5 mg（n＝1）	0	0
		25 mg（n＝1）	0	0
		50 mg（n＝4）	0	1
		100 mg（n＝4）	0	0
		200 mg（n＝5）	0	1
		250 mg（n＝6）	0	1
		350 mg（n＝5）	2	2
	總計（%）	N＝26	2（7.7%）	5（19.2%）
	1B（4 w週期的d1、d8）	120 mg（n＝9）	0	2
		150 mg（n＝8）	1	1
		200 mg（n＝3）	0	臨床截止時無可得數據
	總計（%）	N＝20	1（5%）	3（15%）
延長的低劑量方案	2A（2週進行/2週停止）	1 mg（n＝1）	0	0
		2 mg（n＝2）	0	0
		4 mg（n＝4）	0	0
		7.5 mg（n＝4）	0	0
		15 mg（n＝4）	0	1
		20 mg（n＝5）	0	4
	總計（%）	N＝20	0（0%）	5（25%）
	2C（1週進行/3週停止）	15 mg（n＝8）	0	1
		20 mg（n＝6）	0	0
		25 mg（n＝5）	2	0

	總計（%）	N = 19	2（10.5%）	1（5.3%）

[表Ex2.5]：懷疑與研究藥物相關的所有等級和3/4級不良事件，依據較佳的項和治療-實性瘤-方案1B

	HDM201 1B 120 mg N = 9		HDM201 1B 150 mg N = 8		HDM201 1B 200 mg N = 3		所有受試者 N = 20	
MEDDRA較佳的項	所有等級 n（%）	3/4級 n（%）	所有等級 n（%）	3/4級 n（%）	所有等級 n（%）	3/4級 n（%）	所有等級 n（%）	3/4級 n（%）
-總計	9 (100)	4 (44.4)	7 (87.5)	4 (50.0)	3 (100)	1 (33.3)	19 (95.0)	9 (45.0)
噁心	7 (77.8)	1 (11.1)	4 (50.0)	0	1 (33.3)	0	12 (60.0)	1 (5.0)
中性粒細胞減少	2 (22.2)	2 (22.2)	4 (50.0)	3 (37.5)	0	0	6 (30.0)	5 (25.0)
貧血	2 (22.2)	0	2 (25.0)	0	1 (33.3)	0	5 (25.0)	0
腹瀉	3 (33.3)	0	2 (25.0)	0	0	0	5 (25.0)	0
血小板減少	1 (11.1)	0	4 (50.0)	2 (25.0)	0	0	5 (25.0)	2 (10.0)
嘔吐	3 (33.3)	0	2 (25.0)	0	0	0	5 (25.0)	0
食欲下降	1 (11.1)	0	3 (37.5)	0	0	0	4 (20.0)	0
疲勞	1 (11.1)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (33.3)	0	4 (20.0)	1 (5.0)
脂肪酶增加	1 (11.1)	0	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (20.0)	3 (15.0)
血小板計數減少	3 (33.3)	0	1 (12.5)	0	0	0	4 (20.0)	0
腹痛	1 (11.1)	0	2 (25.0)	0	0	0	3 (15.0)	0
中性粒細胞計數減少	0	0	3 (37.5)	2 (25.0)	0	0	3 (15.0)	2 (10.0)
白細胞計數減少	2 (22.2)	0	1 (12.5)	0	0	0	3 (15.0)	0
無力	1 (11.1)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (10.0)	0
血肌酸磷酸激酶增加	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)
血肌酐增加	1 (11.1)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (10.0)	0
白細胞減少	1 (11.1)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)
淋巴細胞減少	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)
丙胺酸胺基轉移酶增加	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
脫髮	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
澱粉酶增加	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (5.0)	0
血膽紅素增加	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
脫水	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
皮膚乾燥	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
味覺障礙	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
眼睛疼痛	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
毛囊炎	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
γ-麩胺醯轉移酶增加	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
頭痛	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
高鉀血症	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
低鈣血症	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
流感樣疾病	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
昏睡	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
單核細胞增多	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
肌肉骨骼疼痛	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
肌痛	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0
神經痛	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
水腫	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (5.0)	0
口腔念珠菌病	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
瘙癢	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0

MEDDRA較佳的項	HDM201 1B 120 mg N = 9 所有等級 n（%）	HDM201 1B 120 mg N = 9 3/4級 n（%）	HDM201 1B 150 mg N = 8 所有等級 n（%）	HDM201 1B 150 mg N = 8 3/4級 n（%）	HDM201 1B 200 mg N = 3 所有等級 n（%）	HDM201 1B 200 mg N = 3 3/4級 n（%）	所有受試者 N = 20 所有等級 n（%）	所有受試者 N = 20 3/4級 n（%）
重量減少	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0

-較佳的項係依據<所有受試者>列中所報告的<所有等級>列，按頻率降冪排序。
-在一項治療下多次出現AE的受試者僅在AE類別中
針對所述治療計數一次。
-具有多個不良事件的受試者在總計行中只計算一次。
-只報告在治療過程中或在最後研究藥物的30天內發生的不良事件。

安全性

【0325】 通常在週期2期間發生的劑量限制毒性係中性粒細胞減少和血小板減少。

【0326】 研究藥物相關的所有等級不良事件（AE；在≥10%的所有患者中發生）顯示在表Ex2.6中。

[表Ex2.6]：疑似與研究藥物相關的不良事件，依據組合治療方案（所有等級，在≥10%中發生）

較佳的項，n（%）	所有方案（N = 85）	
	所有等級	3/4級
噁心	44 (52)	1 (1)
血小板減少	27 (32)	14 (16)
貧血	25 (29)	10 (12)
疲勞	19 (22)	2 (2)
食欲下降	19 (22)	2 (2)
嘔吐	19 (22)	0
中性粒細胞減少	18 (21)	15 (18)
血小板計數減少	15 (18)	7 (8)
腹瀉	13 (15)	0
白細胞減少	12 (14)	8 (9)
白血細胞計數減少	11 (13)	3 (4)

【0327】 最常見的非血液學毒性係胃腸道，但在4種方案中評估的任何劑量水平都沒有劑量限制；最常見的所有等級的胃腸道AE都是噁心（44/85；52%），其嚴重程度大多為輕度至中度。

【0328】 研究藥物相關的特別關注的3/4級AE顯示在表Ex2.3中。對於所有治療方案，觀察到疑似與研究藥物相關的3/4級血液學毒性，發生在高達約35%的患者中。方案1B中3/4級血小板減少最低。

臨床PK

【0329】 在整個劑量遞增過程中評估了藥物動力學 數據。在研究過程中已經評估了兩種HDM201藥物變體（詳情參見試驗方案）。非隔室PK分析顯示在劑量範圍內（2至350 mg）達到最大血漿濃度的中值時間範圍為從2.0至5.8 h。初步劑量比例評估顯示在所研究的劑量範圍內近似的劑量比例PK（AUC最後和Cmax）。對於大多數劑量群組，AUC最後和Cmax的患者間變異性（CV% 幾何平均值）係低至中等（6%至58.5%）。此外，使用群體方法對所有可用的HDM201濃度進行綜合分析。HDM201的PK最好用1室PK模型描述，該模型具有延遲的零級和一級吸收過程、以及線性清除。體重被鑒定為表觀中心分佈容積（Vc/F）的統計學顯著的協變數，其中Vc/F隨著體重的增加而增加。

【0330】 為了進一步支持HDM201的較佳的劑量，使用區室PK建模來估計以方案1B以120 mg治療的9名患者的每個週期的個體平均濃度（圖15）。對於大多數患者（9個中的7個），每個週期估計的平均藥物濃度接近或高於從臨床前數據的PKPD建模（人SJSA-1異種移植大鼠模型）確定的每個週期約等於41 ng/mL的最保守平均腫瘤停滯濃度。

治療方案1A（12.5-350 mg）的單劑量（第1天）後NVP-HDM201的代表性幾何平均血漿濃度-時間曲線示於圖16中

口服吸收很快（中值Tmax 2-5.8小時），並且不因劑量組（2-350 mg）而變化

平均血漿暴露（AUC最後和Cmax）隨劑量增加而增加，單劑量和重複劑量後劑量比例無重大偏差

NVP-HDM201穩態通常在第8天達到，其中每日給藥後積累有限

第1天單劑量（50-350 mg）後評估的中值半衰期範圍為13.7至23.1 h

【0331】 暴露期間的患者間差異（CV% 幾何平均值）通常是低至中等。使用NVP-HDM201的區室群體PK建模來估計週期1的個體平均血漿濃度，並且允許與藉由PK/PD腫瘤生長建模得到的腫瘤停滯的臨床前平均濃度進行比較。結果示於圖17中。

【0332】 與方案2A/2C相比，用方案1A/1B達到的平均血漿濃度更接近95%腫瘤消退（圖18中的上虛線）所要求的預期的臨床前目標有效水平（125 ng/mL），並且接近或高於對於從人SJSA-1異種移植物大鼠模型的PK/PD建模確定的約等於41 ng/mL（虛線）的最保守的平均腫瘤停滯濃度的估計的平均濃度（圖17）。

【0333】 濃度約等於19 ng/mL的虛線代表由來自脂肪肉瘤（HSAX2655）患者來源的異種移植物大鼠模型的臨床前數據的PK/PD建模確定的平均腫瘤停滯。

【0334】 濃度為29.4 ng/mL的虛線代表由SJSA-1細胞系中的細胞活性確定的IC50值。

統計學分析

【0335】 此研究利用貝葉斯邏輯回歸模型（BLRM）來支持劑量遞增並評估MTD和/或確定HDM201的較佳的劑量。採用控制過量用藥的劑量遞增（EWOC）原則，BLRM使得能夠結合可用的先前資訊並基於關於在臨床研究中看到的觀察到的劑量限制毒性（DLT）的新資訊更新模型參數。在方案1A和1B的劑量遞增過程中，DLT發生率已被用於更新模型並支持

下一劑量的決策。當在研究過程中，很明顯HDM201誘導的骨髓毒性主要發生在週期2時，使用包括週期1 DLT和週期2血液學劑量限制性AE（均衡加權所有血細胞減少）的非結合敏感性模型用於指導劑量遞增/RDE確定。此外，決策始終基於研究中評估的所有劑量水平的可用相關數據的綜合，該等數據包括來自可評估患者的低級別毒性、PK和PD數據（如果可獲得）。

【0336】 使用來自用方案1B（劑量水平120 mg、150 mg和200 mg）治療的患者的週期1 DLT事件數據，BLRM的結果支持遞增至400 mg HDM201。依據方案分析和敏感性分析，120 mg的中值DLT率分別為3.5%和25.7%。因此，考慮到在此劑量下觀察到的臨床相關的3/4級血小板減少、可控的中性粒細胞減少、和有意義的臨床活性的較低發生率，發現120 mg係較佳的劑量。

功效

【0337】 在數據截止時，2/46（4%）接受高劑量間歇方案的患者實現PR（患有STS-內膜肉瘤的1名患者接受方案1A；患有STS-血管外皮細胞瘤的1名患者接受方案1B）（表Ex2.7）。

【0338】 接受高劑量間歇性方案的15/46（33%）患者和接受低劑量延長的方案的14/39（36%）患者實現SD（表Ex2.7）。

【0339】 雖然在所有給藥方案中觀察到有意義的疾病控制（DCR：34%），但僅在方案1A和1B中觀察到PR，這表明高劑量間歇方案更有效。

【0340】 到2017年9月，觀察到肉瘤（脂肪肉瘤和其他肉瘤）患者中的強的抗腫瘤功效。根據方案1B，在用HDM201治療的21名肉瘤患者中，5名

患者顯示部分響應（PR）、並且11名患者顯示疾病穩定（SD）。該疾病僅在5名患者中進展（PD）（參見圖20）。

[表Ex2.7]：最佳總體響應（FAS）（2016年11月）

BOR，n（%）	方案1A（n＝26）	方案1B（n＝20）	方案2A（n＝20）	方案2C（n＝19）
CR	0	0	0	0
PR	1 (4)	1 (5)	0	0
SD	8 (31)	7 (35)	7 (35)	7 (37)
PD	14 (54)	12 (60)	12 (60)	10 (53)
未知的	3 (12)	0	1 (5)	2 (11)
ORR 95% CI	1 (4) 0.1-19.6	1 (5) 0.1-24.9	0 0.0-16.8	0 0.0-17.6
DCR 95% CI	9 (35) 17.2-55.7	8 (40) 19.1-63.9	7 (35) 15.4-59.2	7 (37) 16.3-61.6

BOR：最佳總體響應；CI，置信區間；CR：完全響應；DCR：疾病控制率（CR或PR或SD）；FAS：全分析集；ORR：總體響應率（CR或PR）；PD：進行性疾病；PR：確認的部分響應；SD：疾病穩定；BOR基於研究者使用RECIST 1.1評估疾病狀態；CR和PR藉由在首次滿足響應標準後不少於4週進行的重複評估來確認。使用精確（Clopper-Pearson）區間計算95% CI。

【0341】 在低劑量延長的方案2A和2C中，在32週的治療結束時，具有至少穩定疾病或更好的患者的中值相對劑量強度（RDI）係相似的。在2種高劑量間歇方案中，方案1B具有更有利的RDI，這支持其在治療相關劑量下的總體更好的耐受性（表Ex2.8）。

[表Ex2.8] 在32週的治療結束時具有至少穩定疾病的患者的相對劑量強度總結（SAS）

治療的第一32週期間的相對劑量強度	**方案1A（n＝20）**	**方案1B（n＝20）**	**方案2A（n＝13）**	**方案2C（n＝19）**
N	11 (55)	8 (40)	7 (53.8)	9 (47.4)
中值	0.73	0.87	0.97	1
範圍	0.33-1	0.5-1	0.72-1.42	0.61-1

SAS，安全性分析集。

n = 治療的患者總數，僅包括相應治療方案中的治療組：

方案1A：≥ 100 mg；方案1B：≥ 120 mg；方案2A：≥ 7.5 mg；方案2C：≥ 15 mg

N = 具有至少一個SD或PR或CR的患者的數量、或因PD以外的原因而停止治療的患者。

血小板減少的PK/PD模型

【0342】 基於隨時間的個體PK和血小板計數數據，建立PK/PD模型。

【0343】 PK模型：1個區室，具有雙相吸收。

【0344】 PD模型：調節的弗裡貝裡（Friberg）模型，用於血小板減少，包括PLT輸注和HDM201對增殖細胞和調節的影響。

數據庫：

n = 73個受試者

1301 PK觀察

1023 PD血小板觀察

427 PD GDF15觀察

【0345】 圖18中所示的血小板動力學曲線基於在每個方案中測試的以下劑量建模（在圖18中從上到下依序）：

Reg2C（D1-7 Q4wk）：25 mg（（25 mg x 7個給藥日）/28天週期 = 6.25 mg/天）

Reg2A（D1-14 Q4wk）：20 mg（（20 mg x 14個給藥日）/28天週期 = 10 mg/天）

Reg1B（Q4wk，第1、8天）：150 mg（（150 mg x 2個給藥日）/28天週期 = 10.7 mg/天）

Reg1A（D1 Q3wk）：350 mg（（350 mg x 1個給藥日）/21天週期 = 16.7 mg/天）

【0346】 基於此建模，1B具有已證明單一藥劑活性的方案的最佳總血小板動力學曲線。

【0347】 在臨床研究中用方案1B 150 mg，僅在100天後發生首次出現的G4血小板減少。

【0348】 將艾曲波帕（Eltrombopag）添加至1B可以減輕相關延遲並降低隨後週期的血小板恢復的峰值。

實例3：PD-1抑制劑與HDM2抑制劑HDM201組合的臨床前研究

【0349】 在此實例中，證實了MDM^2抑制劑NVP-HDM^{201}（HDM^{201}）對結腸26結腸直腸腺癌（CRC）同系小鼠模型中的免疫調節的影響。使用多色FACS分析，觀察到HDM^{201}在早期時間點（治療後第5天）增加腫瘤中$CD^{103+}CD^{11+}$樹突細胞（DC）的數量，這反映了DC抗原交叉呈遞的激活。HDM^{201}也增加了腫瘤以及腫瘤引流淋巴結中$Tbet^+EOMES^-CD^{8+}$ T細胞的百分比；這表明T細胞被DC引發。在稍後的時間點（治療後第12天），腫瘤中觀察到增加的CD^8/T_{reg}比，表明有效的免疫響應的誘導。此外，HDM^{201}誘導的免疫抑制蛋白（如在CD^{45-}細胞上的程式性死亡配位基^1（PD-L^1）和在CD^{45+} T細胞中的程式性死亡-^{1}（PD^1））的上調。

【0350】 在結腸26 CRC同系小鼠模型中評估HDM201作為單一療法或與抗PD1抗體組合的抗腫瘤作用。40 mg/kg的HDM201抑制腫瘤生長，而用抗PD1抗體添加PD-1阻斷導致協同且持久的腫瘤消退。與單獨治療（無CR）相比，組合組（10個CR中的5個）的完全腫瘤消退率（CR）顯著增加。組合臂中這種穩健的抗腫瘤活性與HDM201的免疫調節一致，其中實現CR的小鼠也產生針對結腸26細胞而非4T1細胞的長效特異性記憶。總

之，該等數據表明MDM2抑制似乎調節腫瘤中的樹突細胞功能、T細胞引發、和CD8/T_{reg}比，這導致腫瘤生長抑制；與抗PD1抗體的組合進一步從免疫抑制狀態釋放T細胞，並顯著改善抗腫瘤響應。該等數據支持在臨床中探索這種組合。

【0351】 為了研究HDM201的免疫調節作用，使用結腸26鼠CRC模型（基於其野生型p53狀態進行選擇）。我們的假設係抑制MDM2/p53相互作用將上調腫瘤細胞中的PDL1和淋巴細胞中的PD1，而阻斷PD1/PDL1相互作用將加強HDM201的抗腫瘤作用。

材料和方法

材料

動物和維持條件

【0352】 對於所有實驗，將動物在12小時（h）光/暗循環設施中飼養並使其可隨意獲得食物和水。動物特徵總結在表Ex3.1中。

[表Ex3.1】 動物特徵

物種	品系	類別	供應商	性別	體重	年齡
小鼠	Balb/c	野生型	傑克遜實驗室（Jackson Lab）	雌性	18-25 g	6-8週

關於動物福利的聲明

【0353】 在實驗之前允許動物在諾華公司（Novartis）NIBR動物設施中適應至少3天。根據諾華公司（Novartis）IACUC法規和指南處理動物。

細胞和細胞培養條件

【0354】 同系腫瘤模型係小鼠衍生的腫瘤細胞系，將該細胞系植入腫瘤起源的同一小鼠品系的動物中。這允許使用免疫感受態動物，這對於測試靶向該等研究中使用的免疫細胞的抗體係重要的。結腸26係由*N*-亞硝基-*N*-甲基尿烷（Griswold DP和Corbett TH; A colon tumor model for anticancer

agent evaluation Cancer [用於抗癌劑評估癌症的結腸腫瘤模型] 36:2441-2444, 1975）誘導的Balb/c小鼠結腸癌細胞系。4T1係來自Balb/c小鼠的自發性發展的乳腺腫瘤（Aslakson CJ, Miller FR. Selective events in the metastatic process defined by analysis of the sequential dissemination of subpopulations of a mouse mammary tumor. [藉由分析小鼠乳腺腫瘤亞群的連續傳播來定義轉移過程中的選擇性事件] Cancer Res. [癌症研究] 52: 1399-1405, 1992）。

【0355】 結腸26細胞獲得自諾華研究基金會（Novartis Research Foundation）的基因組研究所（Genomics Institute）。4T1細胞購自ATCC。兩種細胞系的原種均由CLE（細胞系百科全書（Cell Line Encyclopedia））產生。將結腸26和4T1細胞在含有10%熱滅活的胎牛血清的RPMI 1640（不含抗生素）中培養；在IMPACT VIII PCR測定組中，該等細胞不含支原體和病毒污染（IDEXX RADIL，IDEXX實驗室公司（IDEXX Laboratories INC），韋斯特布魯克，ME）。

化合物配製和抗體

【0356】 將HDM201-BB（琥珀酸）配製在於50 mM磷酸鹽緩衝液（pH 6.8）中的0.5% w/v甲基纖維素（MC）溶液中至4.84 mg/ml（4 mg/ml游離鹼）的最終濃度。鹽/游離鹼比為1.21。在本週的第一天，以10 ml/kg每3 h持續三次（3×q3h）藉由口服胃管灌食法（po）每週給予（qw）來給予該配製物。當避光時，配製物在4°C穩定3週。

【0357】 抗PD1抗體（殖株29F.1A12，鼠交叉反應性）及其同種型對照（大鼠IgG2a）購自生物試劑公司（BioLegend）（聖地牙哥，加利福尼亞，美國）。將兩種抗體在PBS（Gibco，生命技術公司（Life

Technologies））中配製成0.5 mg/ml的最終濃度，並以10 ml/kg的體積藉由腹膜內注射（ip）每週兩次（2qw）持續兩週給予。

方法

雌性Balb/c小鼠中的結腸26同系腫瘤模型

【0358】 將結腸26細胞在80%-95%匯合時收穫、洗滌、並以2×10^6個細胞/ml的濃度重懸於冷PBS中。最後，將總體積為100 μL的0.2×10^6細胞皮下（sc）植入原初Balb/c小鼠的右上腹部。對於8020 結腸26-XEF研究，當腫瘤體積在細胞植入後第10天達到27-60 mm^3的範圍時，將動物隨機化並招募到研究中。所有治療均在三天後（第13天）開始。對於PD研究，當平均腫瘤體積達到100至120 mm^3時，將動物隨機化。

動物監測

【0359】 每天監測動物的健康、行為和總體健康。對任何垂死的動物實施安樂死。

研究設計

【0360】 包括治療組的劑量和方案的研究7628 結腸 26-XPD、8063 結腸 26-XPD、和8020 結腸 26-XEF的設計總結於表Ex3.2至Ex3.4中。在一個或多個給藥日對動物稱重，並將給藥體積調節至體重至10 ml/kg。在隨機化時記錄腫瘤尺寸和體重，並且在研究持續時間後每週收集兩次。在每天收集數據後收集以下數據：死亡率、個體和群體平均體重、以及個體和群體平均腫瘤體積。

[表Ex3.2] 7628 結腸 26-XPD研究的劑量和日程表

組	治療	小鼠的數量：	第一次給藥後的時間點	樣品收集
1	媒介物 10 ml/kg（3×q3h）PO 第0天	10	第5天	腫瘤、淋巴結和脾

2	HDM201 40 mg/kg（3×q3h）PO 第0天	10	第5天	腫瘤、淋巴結和脾
3	媒介物 10 ml/kg（3×q3h）PO 第0、7天	10	第12天	腫瘤、淋巴結和脾
4	HDM201 40 mg/kg（3×q3h）PO 第0、7天	10	第12天	腫瘤、淋巴結和脾

[表Ex3.3] **8063 結腸26-XPD研究的劑量和日程表**

組	治療	小鼠的數量:	第一次給藥後的時間點	樣品收集
1	媒介物 10 ml/kg（3×q3h）PO 第0天	8	第5天	腫瘤和脾
2	HDM201 40 mg/kg（3×q3h）PO 第0天	8	第5天	腫瘤和脾
3	媒介物 10 ml/kg（3×q3h）PO 第0、7天	8	第12天	腫瘤和脾
4	HDM201 40 mg/kg（3×q3h）PO 第0、7天	8	第12天	腫瘤和脾

[表Ex3.4] 8020 結腸26-XEF研究的劑量和日程表

組	治療	小鼠的數量:
1	媒介物 10 ml/kg（3×q3h）PO 第0、7、14 +天 大鼠IgG2a 5 mg/kg IP 第0、4、7、10天	10
2	HDM201 40 mg/kg（3×q3h）PO 第0、7、14 +天 大鼠IgG2a 5 mg/kg IP 第0、4、7、10天	10
3	媒介物10 ml/kg（3×q3h）PO 第0、7、14 +天 aPD1 Ab 5 mg/kg IP 第0、4、7、10天	10
4	HDM201 40 mg/kg（3×q3h）PO 第0、7、14 +天 aPD1 Ab 5 mg/kg IP 第0、4、7、10天	10

流動式細胞測量術分析

【0361】 對於兩項研究（7849 結腸26-XPD和8063 結腸26-XPD），藉由流動式細胞測量術對來自腫瘤的腫瘤浸潤淋巴細胞（TIL）進行分析。對淋巴結淋巴細胞分析8063 結腸26-XPD。將樣品鋪板到兩個單獨的96孔板中，一個用於T細胞染色（表Ex3.5）並且一個用於髓樣細胞染色（表Ex3.6）。

[表Ex3.5] **流動式細胞測量術組（7628 結腸 26-XPD）**

組	標記	殖株	螢光團	稀釋
T細胞	CD45	30-F11	BV510	1 : 200
T細胞	CD11b/CD19	70/M1	BV711	1 : 200
T細胞	CD4	GK1.5	BV421	1 : 200
T細胞	CD8	53-6.7	BV650	1 : 200
T細胞	FOXP3	FJK-16s	APC	1 : 100
T細胞	PD-1	29F.1A12	BV605	1 : 100
T細胞	PD-L1	10F.9G2	PE.Cy7	1 : 100
T細胞	活/死	染色	Ef780	1 : 5000
髓樣細胞	CD45	30-F11	BV510	1 : 400
髓樣細胞	CD11b	M1/70	BV711	1 : 200
髓樣細胞	CD11c	N418	PE	1 : 200
髓樣細胞	Ly6C	HK1.4	FITC	1 : 200
髓樣細胞	Ly6G	1A8	PacBlue	1 : 200
髓樣細胞	PD-L1	10F.9G2	PE.Cy7	1 : 100
髓樣細胞	PD-1	29F.1A12	BV605	1 : 100
髓樣細胞	活/死	染色	Ef780	1 : 5000

[表Ex3.6] 流動式細胞測量術組（8063 結腸26-XPD）

組	標記	殖株	螢光團	稀釋
T細胞	CD45	30-F11	BV510	1 : 400
T細胞	CD4	GK1.5	BUV395	1 : 200
T細胞	CD8	53-6.7	BV650	1 : 200
T細胞	Foxp3	FJK16s	AF488	1 : 100
T細胞	T-bet	4B10	BV421	1 : 100
T細胞	EOMES	Dan11Mag	PE.Cy7	1 : 100
T細胞	TIM-3	5D12	PE	1 : 200
T細胞	PD-1	29F.1A12	BV605	1 : 200
T細胞	PDL1	10F.9G2	BV711	1 : 100
T細胞	CD11b	M1/70	BUV737	1 : 400
T細胞	活/死	染色	Ef780	1 : 2000
髓樣細胞	CD45	30-F11	BV785	1 : 500
髓樣細胞	CD11b	M1/70	BUV737	1 : 1000
髓樣細胞	CD11c	N418	APC-eFluor780	1 : 100
髓樣細胞	F480	BM8	APC	1 : 100
髓樣細胞	I-A/I-E	M5/114.15.2	BV650	1 : 400
髓樣細胞	Ly6C	HK1.4	PECy7	1 : 500
髓樣細胞	Ly6G	1A8	BUV395	1 : 100
髓樣細胞	CD103	2.00E+07	eFluor450	1 : 100
髓樣細胞	CD86	Michel-17	FITC	1 : 100
髓樣細胞	CD40	1C10	PerCP-eFluor710	1 : 100
髓樣細胞	PDL1	10F.9G2	PE	1 : 100
髓樣細胞	活/死	染色	黃色	1 : 1000

組織處理

【0362】 對於7628 結腸26-XPD研究，在治療開始後第5天和第12天從小鼠收集腫瘤和脾。根據RDS-2016-00163產生單細胞懸浮液。簡言之，用剪刀剪碎組織，隨後使用GentleMAX（美天旎公司（Miltenyi））在含有RPMI 1640（Gibco，生命技術公司（Life Technologies））的解離緩衝液中用Liberase TM研究級膠原酶（羅氏公司（Roche））和DNA酶I重組酶（Roche）機械均化。在37°C在水浴中孵育15分鐘後，將勻漿用10% FBS淬滅並經70 μM細胞過濾器（Falcon）過濾。在該過程結束時，獲得細胞的單細胞懸浮液，並將200萬個細胞鋪板到96孔板中用於用抗體的T細胞或骨髓細胞組染色。

【0363】 對於8063 結腸26-XPD研究，收集腫瘤和淋巴結，然後根據RDS-2017-00141將其機械地和酶促地加工成單細胞懸浮液。消化過程涉及4-5個連續消化循環，每個循環中使用含有DNA酶I（羅氏公司（Roche））、膠原酶P（羅氏公司（Roche））和分散酶（Gibco）的新消化緩衝液。在此過程結束時，將細胞懸浮液經70 μM細胞過濾器過濾以獲得單細胞懸浮液。將200萬個細胞鋪板到96孔板中用於染色T細胞組或骨髓細胞組抗體。

FACS染色和數據獲取

【0364】 一旦將細胞鋪板後，如表Ex3.5和Ex3.6中所示，用活/死染色對樣品進行染色。此後，將樣品用1:50稀釋的小鼠Fc嵌段（美天旎生物技術公司（Miltenyi Biotec））在冰上阻斷30分鐘。將樣品以1500 rpm離心5分鐘，然後如表Ex3.5和Ex3.6中所示用螢光染料綴合的表面抗體混合物染色60分鐘。在阻斷和染色過程中，細胞維持在4°C並避光。

【0365】 對於T細胞的細胞內染色，在表面染色後，將板再次以1500 rpm離心5分鐘，然後使用fix/perm套件（e生物科學公司（eBioscience））將細胞固定並透性化過夜。用透性化緩衝液洗滌細胞，然後在4°C在黑暗中用細胞內抗體染色1小時。將板在透化性緩衝液中洗滌兩次並懸浮在200 μl PBS中。使用LSRFortessa™（BD生物科學公司（BD Biosciences））進行數據獲取。

數據分析

體重

【0366】 將體重變化百分比計算為$(BW_{目前} - BW_{D0})/(BW_{D0}) \times 100\%$。數據表示為從初始體重的平均體重百分比變化，其測量值被視為平均值$D_0 \pm$ SEM。當提及體重時，D_0與腫瘤細胞植入後7-10天或治療開始前1-3天獲得的測量值相關。

腫瘤體積

【0367】 分別使用以下公式計算百分比治療/對照（%T/C）和百分比消退（%Reg）值：

如果$\Delta T > 0$，$\%\ T/C = 100 \times \Delta T/\Delta C$

如果$\Delta T < 0$，$\%\ Reg = 100 \times \Delta T/T_{初始}$

【0368】 其中：

T = 研究給定日藥物治療組的平均腫瘤體積；

ΔT = 研究給定日藥物治療組的平均腫瘤體積 - 初始給藥日藥物治療組的平均腫瘤體積；

$T_{初始}$ = 初始給藥日藥物治療組的平均腫瘤體積；

C = 研究最後一天所有媒介物治療的小鼠對照組的平均腫瘤體積；

ΔC = 對照組在最後一天所有媒介物治療的小鼠的平均腫瘤體積 - 對照組在初始給藥日的平均腫瘤體積。

到達終點的時間

【0369】 進行卡普蘭-邁耶（Kaplan-Meier）存活分析以比較到達終點的時間（TTE）的差異。一旦腫瘤體積超過1000 mm^3，將小鼠評分為達到腫瘤終點並評分為死亡（“1”）。進行對數秩（Mantel-Cox）存活分析（SigmaPlot13.0）。在Prism（GraphPad v7）中進行到達終點的中值時間的圖形分析。

流式數據分析

【0370】 使用來自Treestar的FLOWJO v10.0.7軟體在每次運行後進行分析。對於每個分析，對感興趣的群體進行閘控以使用形態學參數的組合鑒定活白細胞（所有細胞：SSC-A對FSC-A，單細胞：SSC-H對SSC-W；FSC-H對FSC-W），並使用eFluor780（BD生物科學公司（BD Biosciences））或黃色染料（英傑公司（Invitrogen））將死細胞排除。將$CD45^+CD4^+$和$CD45^+CD8^+$標記用於閘控T細胞，隨後是$CD4^+Foxp3^-$（T 常規）、和$CD4^+$ $FoxP3^+$（Treg）子集。對於新引發的T細胞，閘控$Tbet^+EOMES^-$細胞。根據Broz和Krummel公開的策略（Broz ML, Krummel MF. The emerging understanding of myeloid cells as partners and targets in tumor rejection [對骨髓細胞作為腫瘤排斥的伴侶和靶的新認識] Cancer Immunol Res. [癌症免疫研究] 2015 Apr;3(4):313-9）對髓樣細胞進行閘控。對於$CD11b^+CD11C^+CD103^+$DC，閘控樹突細胞（DC）。$CD45^-$特異性標記被用來鑒定包括腫瘤細胞、內皮細胞和成纖維細胞的非淋巴細胞。

統計學分析

【0371】 對於流式數據，在SigmaPlot 13.0中進行非配對T核對總和單因素方差分析（ANOVA）。將δ腫瘤體積和百分比體重差用於統計學分析。在組之間，使用ANOVA或克魯斯卡爾-沃利斯（Kruskal-Wallis）ANOVA進行比較，然後進行圖基（Tukey）事後檢驗。對於到達終點的時間的分析，進行對數秩（Mantel-Cox）存活分析（SigmaPlot 13.0）。在Prism（GraphPad v7）中進行到達終點的中值時間的圖形分析。對於所有統計學評估，顯著性水平設定為$p < 0.05$。除非另有說明，否則報告與媒介物對照組相比的顯著性。

結果

藥效學：免疫譜分析（7628 結腸 26-XPD和8063 結腸 26-XPD）

【0372】 相應於表Ex3.5和表Ex3.6中所示的組，藉由流動式細胞測量術進行TIL的免疫譜分析。在第一次給藥後第5天和第12天，對動物實施安樂死。收集腫瘤、腫瘤引流淋巴結和脾，用於TIL表徵。枚舉了來自腫瘤和淋巴結的髓樣細胞和T細胞區室，並且結果顯示在圖21和22中。脾細胞主要用於染色對照（數據未顯示）。

【0373】 初始免疫譜分析揭示HDM201增加%CD11C+CD45+細胞和CD8 T細胞（圖3-1）。為了進一步剖析藉由HDM201調節的特定細胞類型，我們進行了全面的FACS分析。我們發現HDM201增加了%CD103+CD11+ DC（其能夠實現抗原交叉呈遞）；並且增加了新引發的$Tbet^{+}EOMES^{-}$ $CD8^{+}/CD45^{+}$ T細胞，和$CD8/T_{reg}$比（圖22）。此外，HDM201在$CD45^{-}$細胞中誘導PDL1表現，所述表現表示為在$CD45^{-}$群（腫瘤細胞、基質細胞或內皮細胞）中的PDL1的平均螢光強度（MFI）；HDM201還增加了$\%PD1^{+}$ $CD45^{+}$細胞（圖21）。該等結果表明HDM201誘導針對腫瘤的主動免疫響應；與此同時，它引發了免疫細胞以及腫瘤細胞上免疫抑制蛋白的上調。

抗腫瘤活性：將HDM201與結腸26同系異種移植腫瘤模型（8020 結腸26-XEF）中的aPD-1抗體組合

【0374】 在結腸26鼠同系模型（8020 結腸26-XEF）中研究了HDM201與靶向PD-1/PD-L1軸的aPD1抗體的抗腫瘤活性。在細胞植入後第9天，基於腫瘤體積將動物隨機分入治療組。治療在第12天開始，並且繼續每週給予HDM201持續3週、以及給予抗PD1抗體每週兩次持續2週。動物保留在研究中直至各自達到個體終點（由腫瘤體積> 1000mm^{3}定義）。使用卡普蘭-邁耶分析（GraphPad v7.0）將腫瘤生長延遲評估為到達終點的中值時間。

耐受性

【0375】 監測動物體重並報告為相對於治療前（腫瘤植入後第9天）體重的百分比變化。所有治療均耐受良好，因為在所有組中觀察到體重增加（圖23）。腫瘤植入後第23天係所有動物保留在研究中的最後一天，因此用於此分析。

抗腫瘤活性

【0376】 使用如藉由卡普蘭-邁耶分析（對數秩）分析確定的到達終點的中值時間（TV ≥ 1000mm^3）來評估治療介導的腫瘤生長延遲。如表Ex3.7所示，分別地，與媒介物對照相比，作為單一療法的HDM201傾向於增加到達終點的時間，其到達終點的中值時間分別為31.5天，與23天相比。相反，阻斷PD1導致到達終點的時間為23天，這與媒介物組相同。HDM201與aPD1抗體的組合顯著延長了到達終點的時間至第84天（$p < 0.05$）（表Ex3.7，圖24）。

[表Ex3.7] 卡普蘭-邁耶到達終點的時間（8020 結腸26-XEF）

組	治療	總計	缺失	死亡事件	截尾	百分比截尾	到達終點的中值時間
1	媒介物 + IgG	10	0	10	0	0	23

2	HDM201+ IgG	10	0	9	1	10	31.5
3	媒介物 + aPD1抗體	10	0	10	0	0	23
4	HDM201 + aPD1抗體	10	0	5	5	50	84*

【0377】 每個治療組的個體動物腫瘤體積顯示在圖25中。在媒介物處理組中的所有動物中觀察到腫瘤生長，到第30天均達到終點。作為單一療法的HDM201誘導1/10動物具有部分響應（圖25）；單一療法抗PD-1抗體（殖株＃29F.1A12）也導致1/10動物表現出部分響應（圖25）。相反，抗PD-1抗體和HDM201的組合導致2/10動物表現出部分響應、以及5/10表現出完全響應（圖25）。

HDM201促進持久的腫瘤特異性免疫響應

【0378】 鑒於用HDM201觀察到的免疫調節活性及其與檢查點阻斷抗體組合的能力，探討了產生的抗腫瘤響應的持久性和特異性。為了探究抗腫瘤響應是否是抗原特異性的，將應答小鼠在左側腹部用結腸26再次攻擊。

【0379】 達到完全響應的那些動物再次受到攻擊（在第一次細胞植入後第123天），在側翼的對面有20萬個結腸26細胞，由此所有小鼠拒絕第二次注射結腸26細胞，而原初小鼠發展腫瘤（圖26）。相反，當用4T1細胞再次攻擊時（在第182天），所有小鼠都發展腫瘤（類似於原始小鼠），這證明記憶對結腸26細胞係特異性的（圖26）。

【0380】 為了進一步探討HDM201治療是否誘導抗腫瘤記憶T細胞響應的發展，在體外用CT26相關的抗原AH1（gp70423-431）肽（Huang等人1996）分離並刺激來自應答小鼠的脾細胞，並且經由ELISPOT測定計算產生IFN-γ的細胞的數量。如圖27所示，在所有應答者中檢測到T細胞對IFN-γ的抗原特異性產生。與此一致，我們觀察到用HDM201或HDM201與抗

PD1抗體的組合處理的小鼠脾中AH1特異性CD8 + T細胞誘導響應者的頻率的增加，如用H2Ld-AH1 dextramer檢測的。（圖28和29）。總之，該等數據表明用HDM201治療促進了持久性腫瘤特異性記憶T細胞響應的發展。

p53敲除結腸26殖株的體外表徵

【0381】 p53敲除結腸26殖株在1 μM HDM201存在下生長，並藉由西方墨點法篩選p53表現，使用抗p53抗體（細胞傳訊公司（Cell Signaling）CST#2524）載入40 μg總蛋白質/樣品。鑒定p53陰性殖株，在沒有HDM201的情況下生長4天，然後用1 μM HDM201再次處理24小時，以及鑒定結腸26親代細胞，以監測p53通路的響應。藉由西方墨點法監測p53和p21變化，並使用84基因qPCR陣列另外確認通路活性（RT2 Profiler PCR陣列p53通路，目錄號330231 PAMM-027ZA Qiagen）。還提交了選擇殖株，用於RNASeq分析。

【0382】 使用這種p53 KO 結腸26模型，顯示HDM201不能抑制腫瘤生長（圖30）。當PD-1/PD-L1軸被阻斷時沒有觀察到另外的益處（圖30）。總之，此數據證明了HDM201的抗腫瘤活性的特異性，因為僅在p53野生型腫瘤中觀察到其有益反應。

結論

【0383】 p53係轉錄因子，藉由細胞週期停滯或誘導細胞凋亡在保護細胞的基因組穩定性中發揮核心作用。還報導了p53參與腫瘤免疫的調節和免疫響應的穩態調節。本文中，證明了HDM201對腫瘤以及腫瘤引流淋巴結中的免疫細胞有影響。具體而言，HDM201增加腫瘤和引流淋巴結中的抗原呈遞細胞（DC）。據推測，DC將腫瘤抗原呈遞給原初T細胞，這導致腫瘤以及腫瘤引流淋巴結中新引發的T細胞數量增加。該等T細胞遷移到

腫瘤部位，並識別待被激活的腫瘤抗原。最終，在腫瘤中觀察到增加的CD8/T_{reg}比。CD8 T細胞係識別腫瘤細胞並誘導腫瘤細胞殺傷的活性效應細胞。此外，觀察到與HDM201和aPDL1抗體作為單一療法相比，$CD45^-$群體中的PDL1上調，並且HDM201與抗PD1抗體的組合顯著增強抗腫瘤響應。該等結果表明MDM2抑制引發適應性免疫，其藉由阻斷p53野生型腫瘤模型中的PD-1/PD-L1通路而進一步增強，從而提供了將癌症患者中的MDM2抑制劑和檢查點阻斷抗體與野生型p53組合的基本原理。

實例4：PD-1抑制劑PDR001（BAP049-殖株E，spartalizumab）與HDM2抑制劑HDM201組合的臨床研究

臨床試驗

CPDR001X2102，EUDRACT號：2016-000654-35

【0384】 Ib期、開放標籤、多中心研究以表徵與（特別是）HDM201組合的PDR001的安全性、耐受性和藥效學（PD）

基本原理

【0385】 最近開發的增強抗腫瘤免疫力的藥劑正迅速改變癌症的治療。然而，該等治療不是在所有癌症類型中都有效、響應通常不持久、並且許多患者從治療中獲得很少或沒有獲得益處。PD-1/PD-L1相互作用的抑制劑在顯著範圍的癌症類型中具有良好的耐受性和活性，並且可能是提高治療響應率和持久性的組合療法的一個組成部分。

【0386】 在此試驗中待與PDR001組合的藥劑用作免疫調節劑，而不是直接抗腫瘤藥劑。市售的藥物（帕諾司他（panobinostat）和依維莫司）將用於未經批准的適應症，並且在此情況下，依維莫司將以比批准的方案顯著更低的劑量和更少的頻率給藥。目標係使用該等藥物來刺激更有效的抗腫瘤免疫響應，而不是作為腫瘤細胞賴以生存的關鍵通路的抑制劑。由於該

等原因，並且因為預期增強抗腫瘤免疫響應對許多疾病係有益的，所以將在與市售的那些不同的適應症中測試該等組合。

【0387】 關於PDR001與HDM201的組合：HDM201（HDM2與TP53之間的相互作用的抑制劑）也可增強臨床前模型中PD-1阻斷的免疫激活和功效。

【0388】 該研究將鑒定進一步測試的劑量和日程表，並將初步評估該等組合的安全性、耐受性、藥理學和臨床活性。

【0389】 已選擇以下癌症類型用於研究：

結腸直腸癌（錯配修復缺陷亞群之外）：PD-1/PD-L1療法由於未知原因無效的癌症。公開的數據表明，腫瘤的免疫環境係預察和預測對用常規化療治療有響應的，但由於未知原因，PD-1或CTLA-4抑制劑無效（Kroemer G, Galluzzi L, Laurence Zitvogel L等人 (2015) Colorectal cancer: the first neoplasia found to be under immunosurveillance and the last one to respond to immunotherapy? [結直腸癌：第一個發現的處於免疫監視下的腫瘤，也是最後一個對免疫治療有反應的腫瘤？]OncoImmunology [腫瘤免疫學] 4:7, e1058597-1-3）。包括CRC的目的是瞭解組合療法是否可以激活更有效的抗腫瘤響應。

【0390】 患有MSS CRC的患者將有資格獲得PDR001+HDM01臂，因為此疾病具有相對低的TP53突變率。

【0391】 腎細胞癌，僅用於PDR001+HDM201臂：包括RCC的目的是對與HDM201的組合治療是否可以擴大活性、加深響應或導致更持久的響應提供初步評估。對用PDR001+HDM201進行研究的疾病進行修改，以反映僅鑒定具有TP53野生型疾病患者資格的必要性。

【0392】 腎細胞癌具有低的TP53突變率，並且少數患者對用PD-1抑制劑治療有響應。

【0393】 該研究的目的是提供初步證據，證明與用單一藥劑PD-1抑制劑治療的公佈數據相比，組合用藥可以提高響應率和響應持久性。每個疾病組可包括先前用PD-1檢查點抑制劑治療的患者子集，以探索組合治療是否能夠克服對PD-1阻斷的抗性。對於每種疾病，不應用特定的分子選擇，因為目前可獲得的數據通常不支持基於批准的分子診斷測試（如PD-L1表現）排除患者。

【0394】 本研究將探討該等藥物是否可以安全地與PDR001組合使用，如果是，將鑒定適合進一步研究的劑量和方案。該研究還將評估每種組合是否誘導腫瘤中的藥理學變化，該等變化將提示潛在的臨床益處，並將初步評估每種組合的功效。

目標

主要目標

=>表徵PDR001與HDM201組合的安全性和耐受性，以鑒定用於進一步研究的推薦劑量和日程表

【0395】 終點：

安全性

- 治療時出現的AE和SAE的頻率和嚴重程度
- 基線與基線後實驗室參數和生命體征之間的變化

僅遞增

- 在前兩個治療週期中發生劑量限制毒性（DLT）

耐受性

- 劑量中斷和減少的頻率

- 劑量強度

關鍵的次要目標

=>表徵腫瘤中免疫浸潤的變化

終點：藉由蘇木精和伊紅（H&E）染色的腫瘤浸潤淋巴細胞（TIL）的組織病理學，藉由IHC表徵TIL和髓樣細胞浸潤（視情況而定，如CD8、FoxP3和骨髓標記）

次要目標

=>估計PDR001與HDM201組合的抗腫瘤活性

終點：最佳總體響應（BOR），PFS/irRC的和RECIST v1.1。無治療存活（TFS）

=>表徵所有研究藥物的藥物動力學

終點：PDR001血清濃度和PK參數、HDM201血漿濃度和PK參數

=>評估PDR001的免疫原性

終點：抗PDR001抗體的存在和/或濃度

探索性目標

=>在重新給予研究治療後估計PDR001與HDM201組合的抗腫瘤活性

終點：BOR/RECIST v1.1

研究設計

【0396】 這係在TP53野生型MSS-CRC或RCC患者中進行的，PDR001與HDM201組合的Ib期、多中心、開放性研究。

【0397】 該研究由劑量遞增部分、隨後是具有11個研究臂的劑量擴大部分構成。

【0398】 在研究的劑量遞增部分期間，患者將用固定劑量的與HDM201組合的PDR001治療（靜脈內給予）。

【0399】 將對3至6名患者進行治療，直至確定一個或多個MTD/一個或多個RDE。

【0400】 HDM201的起始劑量為60 mg。

【0401】 用HDW201進行的針對PDR001的MTD/RDE的劑量遞增和確定將藉由BLRM採用EWOC標準指導。在完成兩個治療週期後將進行劑量遞增。將密切監測所有招募的患者的安全性評估（包括不良事件（AE）和實驗室值）以便識別任何DLT。將定義單個MTD/RDE；不建立疾病特異性MTD/RDE。

【0402】 在確定MTD/RDE之前，必需用PDR001和HDM201的組合治療至少12名患者。

【0403】 將從所有患者獲得配對的腫瘤活組織檢查。對該等活組織檢查樣品的分析將有助於更好地理解組合的劑量與藥效學活性之間的關係。

【0404】 一旦宣佈MTD/RDE用於組合療法，可以開始相應的劑量擴大部分。擴大部分的主要目標係進一步評估MTD/RDE中任何研究治療的安全性和耐受性。

【0405】 關鍵的次要目標係評估治療響應中腫瘤免疫浸潤的變化。這將在從所有患者收集的成對腫瘤活組織檢查中進行評估，在MTD/RDE治療的患者中，具有至少10名可評估的活組織檢查對（活組織檢查標本必需含有足夠用於分析的腫瘤）。如果這不可行，可以停止收集該等活組織檢查。計畫至少治療20名患者，但考慮到一些活檢標本的失敗，因此估計每個研究臂大約有30名患者接受治療。次要目標包括評估初步抗腫瘤活性。

【0406】 在每個治療組中，可以招募最多大約6名患者，該等患者接受過先前PD-1/PDL-1抑制劑療法並且疾病有進展。如果組合顯示有希望克服對單一藥劑PD-1/PDL-1抑制劑的先前治療的抗性，或者如果未接受過先前

PD-1/PDL-1抑制劑治療的患者的招募在邏輯上是不可行的，則該數量可以增加。

【0407】 所有招募到遞增部分和擴大部分的患者均可參加以下研究期：

- 預篩期
- 篩選期
- 治療期1
- 治療中斷期
- 治療期2
- 安全性隨訪期
- 疾病進展隨訪

【0408】 每個研究期如下所述，並顯示在**圖31**中。所有患者都被認為係“在研究中”，直到他們完成安全性隨訪期、撤回同意書、失去隨訪或死亡。

【0409】 必需在任何分子預篩選程序之前簽署分子預篩選知情同意書（如果已經在研究之外評估了TP53狀態，則不適用）。潛在的合格患者必需藉由定序獲得TP53狀態的文件，然後才能考慮患者進行全面篩查。如果患者的腫瘤樣本在TP53基因的外顯子5、6、7和8中沒有突變，並且如果從第一劑研究治療的不超過36個月前收集的腫瘤樣本中獲得TP53狀態（如果TP53wt狀態係在研究之外局部獲得的，也適用），則該患者將被視為有資格進行全面篩查。除外情況：HDM2擴增（定義為 > 4拷貝數）的先前文件（無論日期）不需要TP53 WT狀態確認。

【0410】 篩選測試應僅在知道TP53狀態後開始。

【0411】 一旦患者簽署了研究知情同意書，篩選期就開始了。將對患者進行評估，以確保他們符合所有入選標準且不符合排除標準。

【0412】 治療期1將在篩選後（在週期1第1天）開始。患者將在預定的就診時進行臨床評估。

【0413】 治療期1期間的研究治療將被給予六個治療週期，除非患者經歷不可接受的毒性、具有疾病進展的臨床證據，和/或治療由研究者或患者自行決定中斷。具有疾病進展的放射學證據但具有臨床益處證據的患者可繼續研究治療以在諾華公司（Novartis）的書面批准後完成六個週期。

【0414】 如果患者在治療期1永久停止研究治療，則必需進行治療結束訪問並進行如下限定的適當的隨訪評估。

【0415】 一旦患者完成週期6（治療期1），將中斷研究治療並且患者將進入研究治療中斷期。患者將繼續進行安全性評估（每月）、腫瘤評估（每2個月）的研究訪問，以及收集PDR001 PK（每月）和RO評估（每月）的樣品。一旦患者有疾病進展的臨床或放射學證據，他們可以在與諾華公司（Novartis）的經記錄討論後恢復治療。

【0416】 如果患者永久停止研究治療而不是進入治療期2，則必需進行治療結束訪問，並且必需按照以下限制進行適當的隨訪評估。

【0417】 患者應以與治療中斷時相同的劑量和日程表恢復研究治療（圖27）。只有在研究者和諾華公司（Novartis）醫學監測員之間達成書面協議（在出現的毒性和進展相關的臨床狀態的下降方面，患者適合治療）後，患者才在治療期2開始治療。所有患者在恢復研究治療前必需進行腫瘤評估；此腫瘤評估將用作治療期2基線（圖27）。在完成兩個研究治療週期後，如果患者沒有經歷任何> 2級研究治療相關的毒性，他/她可以按照機構護理標準減少評估日程或每三個月評估一次進行繼續研究，以較為頻繁的為準。在治療期2具有疾病進展的放射學證據並且具有臨床益處的

證據的患者可以在與諾華公司（Novartis）的書面討論之後繼續研究治療。

【0418】 在治療期2中永久停止研究治療後，必需如下限定進行治療結束訪問和安全性隨訪評估。

【0419】 EOT訪問將在決定永久停止研究治療後14天內進行。所有參與的患者必需完成EOT訪問。

【0420】 在永久停用PDR001後，將對所有患者進行150天的安全性評估。

患者群體

【0421】 研究將在患有晚期/轉移性CRC或RCC的成年患者中進行。

入選標準：

有資格入選本研究的患者必需滿足以下所有標準：

1. 必需在任何程序之前獲得書面知情同意書

2. 年齡 ≥ 18歲

3. 患有晚期/轉移性癌症、具有如由RECIST版本1.1確定的可測量的疾病的患者，該等患者儘管已經接受了標準療法但是仍有進展或對標準療法不耐受，或者對其尚不存在標準療法。

對於與HDM201組合的PDR001，患者必需符合以下組之一

- TP53野生型CRC（藉由包括PCR和/或IHC的局部測定，不是錯配修復缺陷）或TP53野生型RCC

【0422】 為了被認為係TP53野生型，腫瘤必需至少在第一劑研究藥物之前不超過36個月收集的腫瘤樣品中在外顯子5、6、7和8中檢測不到突變。先前記錄為具有HDM2的基因組擴增的腫瘤（定義為 > 4拷貝數，與日期無關）不需要TP53 WT狀態確認。

4. ECOG體能狀態 ≤ 1

【0423】 患者必需有適合進行活組織檢查的疾病部位，並根據治療機構的指南為腫瘤活組織檢查的候選者。患者必需願意在篩查時接受新的腫瘤活組織檢查，並在本研究的治療期間再次進行。

5. 允許使用PD-1/PDL-1抑制劑的先前治療，條件係歸因於先前PD-1或PD-L1定向治療的任何毒性不會導致治療中斷。

排除標準：

符合本研究資格的患者不得滿足以下任何標準（除其他外）：

超出實驗室值範圍的患者定義為：

- 肌酐清除率（使用科克羅夫特-高爾特（Cockcroft-Gault）公式計算、或測量）< 40 mL/min
- 總膽紅素 > 1.5 x ULN，患有吉伯特綜合症的患者除外（如果其總膽紅素 > 3.0 x ULN或直接膽紅素 > 1.5 x ULN則將其排除）
- 丙胺酸胺基轉移酶（ALT）> 3 x ULN，患有肝臟受累腫瘤的患者除外（如果其ALT > 5 x ULN則將其排除）
- 天冬胺酸胺基轉移酶（AST）> 3 x ULN，患有肝臟受累腫瘤的患者除外（如果其AST > 5 x ULN則將其排除）
- 絕對中性粒細胞計數 < 1.0 x 109/L，無生長因子或輸血支持
- 血小板計數 < 75 x 109/L，無生長因子或輸血支持
- 血紅蛋白（Hgb）< 9 g/dL
- 鉀、鎂、鈣或磷酸鹽異常 > CTCAE 1級，儘管有適當的替代療法

需要以下治療的患者：

- 中等至強的CYP3A4抑制劑
- 任何具有窄治療指數的CYP3A4/5的底物

中等至強的CYP3A4誘導劑

超出範圍值的患者：

- 絕對嗜中性粒細胞計數（ANC）< 1500/μL
- 血小板 < 100 000/μL

治療

【0424】 用於PDR001的RP2D在CPDR001X2101 I/II期臨床研究中建立，每四週給予400 mg，並將用於該組合研究中的所有患者

【0425】 因此，患者將用在400 mg Q4W的RP2D的PDR001治療。PDR001（以100 mg粉末形式提供，用於輸注溶液）將藉由靜脈內輸注30分鐘，或如果臨床有指示則長達2小時進行給藥。

【0426】 HDM201將在4週治療週期（q4w）的第1天（d1）和第8天（d8）給予，即方案1B。HDM201將作為口服給藥的硬明膠膠囊提供，劑量強度為10 mg和100 mg（以HDM201游離鹼的mg數表示）。膠囊藉由不同的尺寸和/或顏色來區分，並且將以開放標籤、防止兒童開啟的密封瓶提供。起始劑量將是60 mg。劑量能以20 mg的劑量增量遞增，例如80 mg、100 mg、120 mg。HDM201可以在建議的起始劑量以下逐步減少，例如40 mg。

【0427】 CHDM201X2101臨床研究確定了對於具有實性瘤患者的RDE，在每個28天週期的D1和D8給予120 mg。

【0428】 對於此組合研究，起始劑量係在每個28天週期的D1和D8 60 mg。對於具有實性瘤的患者，該劑量係RDE的一半，儘管尚未在患者中進行測試，但預計此劑量和日程表具有活性，如藉由用HDM201（15 mg-25 mg QD，1週進行/3週停止）治療的具有實性瘤的患者的血小板減少的誘導來評估。

【0429】 PDR001將與HDM201組合給予。患者將基於固定劑量規模（flat scale）給藥，而不是按體重或體表面積給藥。在臨床訪問期間完成PDR001輸注後立即給予組合藥物的劑量。

【0430】 在藥物動力學 取樣的當天，患者應在給藥前抽血和PDR001給藥後在診所服用早晨劑量。

【0431】 HDM201應在餐前至少1小時或餐後至少2小時空腹口服。患者應該在早晨（每天服藥的時間大致相同），用一杯水並且不咀嚼膠囊來服用膠囊。如果將患者分配為需要服用多個膠囊的劑量水平，則應在盡可能短的間隔內連續服用膠囊。在訪問日，患者將在研究員或指定人員的監督下在診所接受HDM201。如果患者在第8天忘記按照計畫服用該劑量，他/她應該儘快服用該劑量。但是，如果已經超過計畫劑量6天，則應跳過此劑量。

【0432】 對於HDM201，對於患有血小板減少的患者，應慎重考慮使用抗凝血劑和抗血小板藥物。

研究藥物

PDR001：

藥物形式：用於輸注的粉劑。

【0433】 用於靜脈內（IV）使用。抗體將以400 mg Q4W i.v.（靜脈內）（其係單一藥劑RDE（推薦擴大劑量））的固定劑量給予。對於組合治療方案，抗體也可以300 mg i.v. Q3W給予，這可能更方便。

HDM201：

【0434】 藥物產品由直接填充到硬明膠膠囊（HGC）中的HDM201琥珀酸原料藥組成，並且不含任何其他賦形劑。以四種劑量強度提供用於口服使用的藥物產品：1 mg、2.5 mg、10 mg和100 mg（基於游離形式的重

量）。1 mg強度膠囊係“尺寸3”黃色HGC，2.5 mg強度膠囊係“尺寸3”瑞典橙HGC，10 mg強度膠囊係“尺寸1”灰色HGC，並且100 mg係“尺寸0”瑞典橙HGC。該藥物產品包裝在防止兒童開啟的、感應密封的高密度聚乙烯（HDPE）瓶中。

用於口服使用。

藉由引用併入

【0435】 包括附圖和表的其他實施方式和實例在國際專利申請公開案號WO 2015/112900和題為“PD-1的抗體分子及其用途”的美國專利申請公開案號US 2015/0210769中公開，以上文獻藉由引用以其全文併入。

【0436】 本文提及的所有公開物、專利和登錄號均藉由引用以其全文特此併入，如同每個單獨的出版物或專利被明確且單獨地表明藉由引用而併入。

等同形式

【0437】 雖然已經討論了本發明的特定實施方式，但上述說明係說明性而非限制性的。在綜述本說明書和以下申請專利範圍之後，本發明的許多修改對於熟悉該項技術者將是顯而易見的。應當藉由參考申請專利範圍及其等同形式的全範圍以及說明書連同此類變化來確定本發明的全範圍。

【序列表】

<110> 諾華公司（NOVARTIS AG）

<120> 藥物組合

<140> TW 108109096
<141> 2019-03-18

<150> US62/645,754
<151> 2018-03-20

<160> 235

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 1
Thr Tyr Trp Met His
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 2
Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 3
Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 4
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
1 5

<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 5
Tyr Pro Gly Thr Gly Gly
1 5

<210> 6
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 6
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 7
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 7
caggtccagc tgcagcaacc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 8
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 8
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 9
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 9
caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 10
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 10
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 11
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 12
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr
1 5

<210> 13
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 13
Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe
1 5 10

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 14
Trp Ala Ser
1

<210> 15
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 15
Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys
1 5

<210> 16
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 16
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 17
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 17
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtgcacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaa 339

<210> 18
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 18
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 19
caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 20
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 20

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220
```

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 21
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 21
caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc agttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 22
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 23
caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 24
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 24

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Thr	Val	Thr	Ala	Gly
1				5				10					15		
Glu	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser
			20					25				30			
Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
		35					40					45			
Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Phe	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
	50					55					60				
Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Val	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65					70					75					80
Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
				85					90					95	
Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Cys	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
			100					105					110		

Lys

<210> 25
<211> 339

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 25
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 26
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 26
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 27
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 27
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 28

<400> 28
000

<210> 29

<400> 29
000

<210> 30
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 30
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 31
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 31
caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 32
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 33
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 33
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr

1 5

<210> 34
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 34
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 35
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 35
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 36
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 36

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Thr	Val	Thr	Ala	Gly
1				5				10					15		
Glu	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser
			20					25				30			
Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
		35					40					45			
Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Phe	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
	50					55					60				
Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Val	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65					70					75					80
Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
				85					90					95	
Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
			100					105					110		
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
		115					120					125			
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn
	130					135					140				

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 37
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 37
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 38

<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 38
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 39
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 39
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 40
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 40
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 41
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 41
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc agttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 42
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 42
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 43
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 43
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 44
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 44
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 45
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 45
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 46
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 46
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 47
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 47
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctggga tcccacctcg attcagtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca 240

attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 48
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 49
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 49
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctggga tcccacctcg attcagtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca 240

attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 50
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 50

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
			20					25				30			
Trp	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu
		35					40					45			
Gly	Asn	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Asp	Glu	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Asn	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Trp	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115												

<210> 51
<211> 351
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 51
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 52
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 52
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 53
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 53
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 54
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 54

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 55
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 55
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 56
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 56
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 57
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 57
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 58
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 58
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 59
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 59
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 60
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 60
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 61
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 61

gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 62
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 62

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser
			20					25				30			
Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
		35					40					45			
Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
	50					55					60				
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr
65					70					75					80
Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
				85					90					95	

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 63
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 63
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 64
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 64
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 65
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 65
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 66
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 66

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Phe	Gln	Ser	Val	Thr	Pro	Lys
1				5				10						15	
Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser
			20					25					30		
Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
		35					40					45			
Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
	50					55					60				
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr
65					70					75					80
Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
				85					90					95	
Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
			100					105					110		

Lys

<210> 67
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 67
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 68
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 68
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 69
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 69
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 70
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 70
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 71
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 71
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 72
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 72
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 73
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 73
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 74
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 74

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser
			20					25					30		
Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
		35					40					45			
Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
	50					55					60				
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr
65					70					75					80
Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
				85					90					95	
Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
			100					105					110		

Lys

<210> 75
<211> 339
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 75
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 76
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 76
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 77
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 77
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 78
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 78
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 79
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 79
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 80
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 80
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 81
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 81
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 82
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 82
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 83
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 83
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 84
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 84

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
		20					25					30			
Trp	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu
	35					40					45				
Gly	Asn	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Asp	Glu	Lys	Phe
50					55					60					
Lys	Asn	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65				70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Trp	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
		100					105					110			
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
	115					120					125				
Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
130					135					140					

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 85
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 85
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

ccccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 86
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 86

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
			20					25				30			
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Asn	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Asp	Glu	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Asn	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 87
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 87
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 88
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 88
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 89
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 89
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 90
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 90
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct 120

accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcac ccggtggaca 300

accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc t 351

<210> 91
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的
多肽"

<400> 91

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

```
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365
```

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 92
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的
多核苷酸"

<400> 92
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct 120

accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcac ccggtggaca 300

accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc tgcttctacc 360

aaggggccca gcgtgttccc cctggccccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt 600

aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gggtggagag caagtacggc 660

ccaccctgcc ccccctgccc agcccccgag ttcctgggcg gacccagcgt gttcctgttc 720

ccccccaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaaccc ccgaggtgac ctgtgtggtg 780

gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840

gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg 900

tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc 960

tccaacaagg gcctgccaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct 1020

agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccaggtg 1080

tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccccag tgctggacag cgacggcagc 1200

ttcttcctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtcttt 1260

agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagcctg 1320

tccctgggc 1329

<210> 93
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的
多核苷酸"

<400> 93
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt taccctgacc 240

atctccagcc tgcagcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag 339

<210> 94
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的
多核苷酸"

<400> 94
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt taccctgacc 240

atctccagcc tgcagcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 95
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的
多核苷酸"

<400> 95
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120

accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180

gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300

accggcacag gcgcctactg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag c 351

<210> 96
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /注釋="人工序列的描述：合成的
多核苷酸"

<400> 96
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120

accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180

gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300

accggcacag gcgcctactg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag cgctagcact 360

aagggcccgt ccgtgttccc cctggcacct tgtagccgga gcactagcga atccaccgct 420

gccctcggct gcctggtcaa ggattacttc ccggagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga cctccggagt gcacaccttc cccgctgtgc tgcagagctc cgggctgtac 540

tcgctgtcgt cggtggtcac ggtgccttca tctagcctgg gtaccaagac ctacacttgc 600

aacgtggacc acaagccttc caacactaag gtggacaagc gcgtcgaatc gaagtacggc 660

ccaccgtgcc cgccttgtcc cgcgccggag ttcctcggcg gtccctcggt ctttctgttc 720

ccaccgaagc ccaaggacac tttgatgatt tcccgcaccc ctgaagtgac atgcgtggtc 780

gtggacgtgt cacaggaaga tccggaggtg cagttcaatt ggtacgtgga tggcgtcgag 840

gtgcacaacg ccaaaaccaa gccgagggag gagcagttca actccactta ccgcgtcgtg 900

tccgtgctga cggtgctgca tcaggactgg ctgaacggga aggagtacaa gtgcaaagtg 960

tccaacaagg gacttcctag ctcaatcgaa aagaccatct cgaaagccaa gggacagccc 1020

cgggaacccc aagtgtatac cctgccaccg agccaggaag aaatgactaa gaaccaagtc 1080

tcattgactt gccttgtgaa gggcttctac ccatcggata tcgccgtgga atgggagtcc 1140

aacggccagc cggaaaacaa ctacaagacc acccctccgg tgctggactc agacggatcc 1200

ttcttcctct actcgcggct gaccgtggat aagagcagat ggcaggaggg aaatgtgttc 1260

agctgttctg tgatgcatga agccctgcac aaccactaca ctcagaagtc cctgtccctc 1320

tccctggga 1329

<210> 97
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的
多核苷酸"

<400> 97
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg taaagccccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 98
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的
多核苷酸"

<400> 98
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg taaagccccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 99
<211> 339
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的
多核苷酸"

<400> 99
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc 60

atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag 339

<210> 100
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的
多核苷酸"

<400> 100
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc 60

atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 101

<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的
多核苷酸"

<400> 101
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactggat ccggcagtcc 120

ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc 300

accggaaccg gcgcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc c 351

<210> 102
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 102
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320
```

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 103
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 103
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactggat ccggcagtcc 120

ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc 300

accggaaccg gcgcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc cgcttctacc 360

aaggggccca gcgtgttccc cctggccccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt 600

aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gggtggagag caagtacggc 660

ccaccctgcc ccccctgccc agcccccgag ttcctgggcg gacccagcgt gttcctgttc 720

ccccccaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaaccc ccgaggtgac ctgtgtggtg 780

gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840

gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg 900

tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc 960

tccaacaagg gcctgccaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct 1020

agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccaggtg 1080

tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccccag tgctggacag cgacggcagc 1200

ttcttcctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtcttt 1260

agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagcctg 1320

tccctgggc 1329

<210> 104
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 104
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag 339

<210> 105
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 105
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 106
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 106
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg tcaagccccc agactgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 107
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 107
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg tcaagccccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 108
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 108
acttactgga tgcac 15

<210> 109
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 109
aatatttatc ctggtactgg tggttctaac ttcgatgaga agttcaagaa c 51

<210> 110
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 110
tggactactg ggacgggagc ttat 24

<210> 111
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 111
ggctacacat tcaccactta c 21

<210> 112
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 112
tatcctggta ctggtggt 18

<210> 113
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 113
aagtccagtc agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttcttgac c 51

<210> 114
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 114
tgggcatcca ctagggaatc t 21

<210> 115
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 115
cagaatgatt atagttatcc gtgcacg 27

<210> 116
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 116
agtcagagtc tgttagacag tggaaatcaa aagaacttc 39

<210> 117
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 117
tgggcatcc 9

<210> 118
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 118
gattatagtt atccgtgc 18

<210> 119
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 119
cagaatgatt atagttatcc gtacacg 27

<210> 120
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 120
gattatagtt atccgtac 18

<210> 121
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 121
aagtccagtc agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttcttaac c 51

<210> 122
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 122
acctactgga tgcac 15

<210> 123
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 123
aacatctatc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agttcaagaa c 51

<210> 124
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 124
tggacaaccg gcacaggcgc ttat 24

<210> 125
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 125
ggctacacct tcaccaccta c 21

<210> 126
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 126
tatcctggca ccggcggc 18

<210> 127
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 127
aagtcctccc agtccctgct ggactccggc aaccagaaga acttcctgac c 51

<210> 128
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 128
tgggcctcca cccgggaatc t 21

<210> 129
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 129
cagaacgact actcctaccc ctacacc 27

<210> 130
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 130
tcccagtccc tgctggactc cggcaaccag aagaacttc 39

<210> 131
<211> 9

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 131
tgggcctcc 9

<210> 132
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 132
gactactcct acccctac 18

<210> 133
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 133
acctactgga tgcac 15

<210> 134
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 134
aatatctacc ccggcaccgg cggctctaac ttcgacgaga agtttaagaa t 51

<210> 135
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 135
tggactaccg gcacaggcgc ctac 24

<210> 136
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 136
ggctacacct tcactaccta c 21

<210> 137
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 137
taccccggca ccggcggc 18

<210> 138
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 138
aaatctagtc agtcactgct ggatagcggt aatcagaaga acttcctgac c 51

<210> 139
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 139

tgggcctcta ctagagaatc a 21

<210> 140
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 140
cagaacgact atagctaccc ctacacc 27

<210> 141
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 141
agtcagtcac tgctggatag cggtaatcag aagaacttc 39

<210> 142
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 142
tgggcctct 9

<210> 143
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 143
gactatagct acccctac 18

<210> 144

<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 144
aacatctacc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agttcaagaa c 51

<210> 145
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 145
tggaccaccg gaaccggcgc ctat 24

<210> 146
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 146
taccctggca ccggcggc 18

<210> 147
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 147
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser
20 25

<210> 148
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 148
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttct 75

<210> 149
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 149
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctct 75

<210> 150
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 150
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttca 75

<210> 151
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 151
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 152
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 152
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttct 75

<210> 153
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 153
Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 154
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 154
tgggtgcgac aggccactgg acaagggctt gagtggatgg gt 42

<210> 155
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 155
tgggtgcgac aggctaccgg ccagggcctg gaatggatgg gc 42

<210> 156
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 156
tgggtccgcc aggctaccgg tcaaggcctc gagtggatgg gt 42

<210> 157
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 157
Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 158
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 158
tggatcaggc agtccccatc gagaggcctt gagtggctgg gt 42

<210> 159
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 159

tggatccggc agtccccctc taggggcctg gaatggctgg gc 42

<210> 160
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 161
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 161
tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt gagtggatgg gt 42

<210> 162
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 162
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 163
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 163
agagtcacga ttaccgcgga caaatccacg agcacagcct acatggagct gagcagcctg 60

agatctgagg acacggccgt gtattactgt acaaga 96

<210> 164
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 164
agagtgacca tcaccgccga caagtccacc tccaccgcct acatggaact gtcctccctg 60

agatccgagg acaccgccgt gtactactgc acccgg 96

<210> 165
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 165
agagtgacta tcaccgccga taagtctact agcaccgcct atatggaact gtctagcctg 60

agatcagagg acaccgccgt ctactactgc actagg 96

<210> 166
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 166
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 167

<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 167
agattcacca tctccagaga caattccaag aacacgctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagccgagg acacggccgt gtattactgt acaaga 96

<210> 168
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 168
aggttcacca tctcccggga caactccaag aacaccctgt acctgcagat gaactccctg 60

cgggccgagg acaccgccgt gtactactgt accaga 96

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 169
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 170
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 170
tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tcc 33

<210> 171
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 171
tggggccagg gcaccacagt gaccgtgtcc tct 33

<210> 172
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 172
tggggtcaag gcactaccgt gaccgtgtct agc 33

<210> 173
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 173
tggggccagg gcacaacagt gaccgtgtcc tcc 33

<210> 174
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 174
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 175
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 175
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgc 69

<210> 176
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 176
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc 60

atcacatgc 69

<210> 177
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 177
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 178
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 178
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgc 69

<210> 179
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 179
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgc 69

<210> 180
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 180
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgt 69

<210> 181
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 181
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 182
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 182
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgc 69

<210> 183
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 183
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 184
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 184
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgc 69

<210> 185
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 185
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 186
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 186
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

<210> 187
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 187
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 188
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 188
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctat 45

<210> 189
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 189
tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctac 45

<210> 190
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 190
tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctac 45

<210> 191
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 191
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 192
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 192
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctat 45

<210> 193
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 193
tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctac 45

<210> 194
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 194
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 195
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 195
tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctat 45

<210> 196
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 196
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 197
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 197
ggggtcccct cgaggttcag tggcagtgga tctgggacag atttcacctt taccatcagt 60

agcctggaag ctgaagatgc tgcaacatat tactgt 96

<210> 198
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 198
ggcgtgccct ctagattctc cggctccggc tctggcaccg actttacctt caccatctcc 60

agcctggaag ccgaggacgc cgccacctac tactgc 96

<210> 199
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 199
ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcacctt cactatctct 60

agcctggaag ccgaggacgc cgctacctac tactgt 96

<210> 200
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 200
Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 201
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 201
gggatcccac ctcgattcag tggcagcggg tatggaacag attttaccct cacaattaat 60

aacatagaat ctgaggatgc tgcatattac ttctgt 96

<210> 202
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 202
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 203
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 203
ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgt 96

<210> 204
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 204
ggcgtgccct ctagattctc cggctccggc tctggcaccg agtttaccct gaccatctcc 60

agcctgcagc ccgacgactt cgccacctac tactgc 96

<210> 205
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 205
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 206
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 206
ggggtcccat caaggttcag tggaagtgga tctgggacag attttacttt caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatat tgcaacatat tactgt 96

<210> 207
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 207
ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcacctt cactatctct 60

agcctgcagc ccgaggatat cgctacctac tactgt 96

<210> 208
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 208
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 209
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 209
ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa 30

<210> 210
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 210
ttcggccagg gcaccaaggt ggaaatcaag 30

<210> 211
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 211
ttcggtcaag gcactaaggt cgagattaag 30

<210> 212
<211> 327

<212> PRT
<213> 智人

<400> 212

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5					10					15	

Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		

Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			

Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				

Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
65					70					75					80

Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
				85					90					95	

Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
			100					105					110		

Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
		115					120					125			

Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
	130					135					140				

Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145					150					155					160

Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
				165					170					175	

Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
			180					185					190		

Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
		195					200					205			

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 213
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 213
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 214
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 214
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 215
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 215
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 216
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 216
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

```
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 217
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 217

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 218
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 218
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 219
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 219
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 220
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 220
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys
20

<210> 221
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 221
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Pro Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Val Gln Ala

<210> 222
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 222
Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys
20

<210> 223
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 223
tggactactg ggacgggagc ttac 24

<210> 224
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 224
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 225

<400> 225
000

<210> 226

<400> 226
000

<210> 227

<400> 227
000

<210> 228
<211> 134
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 228

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ser	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ala
1				5				10						15	
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
			20					25					30		
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asn	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Asp	Glu	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Asn	Arg	Thr	Ser	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	His	Leu	Ala	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Trp	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu

115 120 125

Ala Pro Gly Ser Ala Ala
130

<210> 229
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 229
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Ala Asp
115

<210> 230
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 230
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg His Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Gly Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg

<210> 231
<211> 101
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 231
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro
100

<210> 232
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<220>
<221> CDS
<222> (2)..(37)

<400> 232
g tgc acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 37
Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 233
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 233
Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 234
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<220>
<221> CDS
<222> (2)..(37)

<400> 234
g tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa c 38
Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 235
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

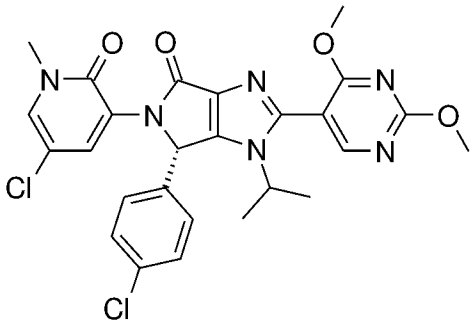
<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 235
Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種藥物組合，其包含

(A) HDM2抑制劑或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物或共晶體，該HDM2抑制劑係(6S)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮（化合物A或HDM201）；



以及

(B) 抗PD-1抗體分子，該抗PD-1抗體分子係能夠結合人程式性死亡-1（PD-1）的分離的抗體分子，該分離的抗體分子包含SEQ ID NO: 38之重鏈可變區（VH）及SEQ ID NO: 70之輕鏈可變區（VL），其中該抗PD-1抗體分子係以300 mg至400 mg的劑量給予，每三週一次或每四週一次。

【請求項2】 如請求項1之藥物組合，其中該抗PD-1抗體分子係PDR001（spartalizumab）。

【請求項3】 如請求項1或2之藥物組合，其中該HDM2抑制劑或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物或共晶體，和該抗PD-1抗體分子係分開、同時或依序給予。

【請求項4】 如請求項1或2之藥物組合，其中該HDM2抑制劑呈口服劑型。

【請求項5】 如請求項1或2之藥物組合，其中該抗PD-1抗體分子呈可注射劑型。

【請求項6】一種藥物組成物，其包含如請求項1至5項中任一項之藥物組合，以及至少一種藥學上可接受的載體。

【請求項7】一種HDM201或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物或共晶體用於製備治療癌症之藥物之用途，其中該治療進一步包含給予抗PD-1抗體分子，該抗PD-1抗體分子係能夠結合人程式性死亡-1（PD-1）的分離的抗體分子，該分離的抗體分子包含SEQ ID NO: 38之重鏈可變區（VH）及SEQ ID NO: 70之輕鏈可變區（VL）。

【請求項8】如請求項7之用途，其中該癌症係TP53野生型實性瘤(solid tumor)。

【請求項9】如請求項8之用途，其中該癌症係腎細胞癌（RCC）。

【請求項10】如請求項8之用途，其中該癌症係結腸直腸癌（CRC）。

【請求項11】如請求項8之用途，其中該癌症係微衛星穩定結腸直腸癌（MSS-CRC）。

【請求項12】如請求項8至11中任一項之用途，其中該HDM2抑制劑係在4週治療週期的第1天、以及在第6至14天中的任一天給予。

【請求項13】如請求項12之用途，其中該HDM2抑制劑係在4週治療週期的第1天、以及在第6至10天中的任一天給予。

【請求項14】如請求項12之用途，其中該HDM2抑制劑係在4週治療週期的第1天以及第8天（d1d8q4w）給予。

【請求項15】如請求項8至11中任一項之用途，其中該HDM2抑制劑的每日劑量選自約30、40、50、60、70、80、90、100、110、120 mg，其中以mg計的每日劑量係針對呈游離形式的HDM2抑制劑。

【請求項16】如請求項15之用途，其中該HDM2抑制劑的每日劑量係從約30至約120 mg，其中以mg計的每日劑量係針對呈游離形式的HDM2抑制劑。

【請求項17】如請求項15之用途，其中該HDM2抑制劑的每日劑量係從約40至約120 mg，其中以mg計的每日劑量係針對呈游離形式的HDM2抑制劑。

【請求項18】如請求項15之用途，其中該HDM2抑制劑的每日劑量係從約60至約120 mg，其中以mg計的每日劑量係針對呈游離形式的HDM2抑制劑。

【請求項19】如請求項8至11中任一項之用途，其中該HDM2抑制劑的每日劑量係從約60至約90 mg，其中以mg計的每日劑量係針對呈游離形式的HDM2抑制劑。

【請求項20】如請求項19之用途，其中該每日劑量係從約60至約80 mg，其中以mg計的每日劑量係針對呈游離形式的HDM2抑制劑。

【請求項21】如請求項8至11中任一項之用途，其中將該抗PD-1抗體分子以約300 mg至約400 mg的劑量給予，每三週一次或每四週一次。

【請求項22】如請求項8至11中任一項之用途，其中將該抗PD-1抗體分子以約300 mg的劑量給予，每三週一次。

【請求項23】如請求項8至11中任一項之用途，其中將該抗PD-1抗體分子以約400 mg的劑量給予，每四週一次。

【請求項24】一種抗PD-1抗體分子用於製備治療癌症之藥物之用途，該抗PD-1抗體分子係能夠結合人程式性死亡-1（PD-1）的分離的抗體分子，該分離的抗體分子包含SEQ ID NO: 38之重鏈可變區（VH）及SEQ ID NO: 70之輕鏈可變區（VL），其中該治療進一步包含給予HDM201或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物或共晶體。

【請求項25】一種組合製劑，其包含 (a) 一個或多個劑量單位的如請求項1所載之HDM2抑制劑或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、複合物或共晶體，和 (b) 一個或多個劑量單位的如請求項1所載之抗PD-1抗體，以及至少一種藥學上可接受的載體。

【請求項26】一種商業包裝套件，其包含作為活性成分的如請求項1至5項中任一項之藥物組合，以及用於將該藥物組合同時或分開給予至有需要的患者以用於治療癌症的說明書。

重鏈(鼠IgG1)

```
      FWH1                          CDRH1    FWH2            CDRH2
QVQLQQSGSE LVRPGASVKL SCKASGYTFT TYWMHWVRQR PGQGLEWIGN IYPGTGGSNF DEKFKNRTSL
QVQLQQPGSE LVRPGASVKL SCKASGYTFT TYWMHWVRQR PGQGLEWIGN IYPGTGGSNF DEKFKNRTSL

       FWH3                       CDRH3        FWH4
TVDTSSTTAY MHLASLTSED SAVYYCTRWT TGTGAYWGQG TLVTVSA
TVDTSSTTAY MHLASLTSED SAVYYCTRWT TGTGAYWGQG TLVTVSAAKT TPPSVYPLAP GSAA
```

輕鏈(鼠κ)

```
      FWL1                        CDRL1                FWL2        CDRL2
DIVMTQSPSS LTVTAGEKVT MSCKSSQSLL DSGNQKNFLT WYQQKPGQPP KLLIFWASTR ESGVPDRFTG
DIVMTQSPSS LTVTAGEKVT MSCKSSQSLL DSGNQKNFLT WYQQKPGQPP KLLIFWASTR ESGVPDRFTG

    FWL3                        CDRL3     FWL4
SGSVTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCQNDYSY PCTFGGGTKL EIK
SGSVTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCQNDYSY PCTFGGGTKL EIKRAD
```

【圖 1】

重鏈

```
GL       QVQLQQPGSE LVRPGASVKL SCKASGYTFT SYWMHWVKQR HGQGLEWIGN IYPGSGSTNY
Mu mAb   ------S--- ---------- ---------- T------R-- P--------- ----T-GS-F

GL       DEKFKSKGTL TVDTSSSTAY MHLSSLTSED SAVYYCTR
Mu mAb   -----NRTS- ------T--- ---A------ --------WT TGTGAYWGQG TLVTVSA

GL       ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCQNDYSY P
Mu mAb   --------- ---V------ ---------- ---------- -CTFGGGTKL EIK
```

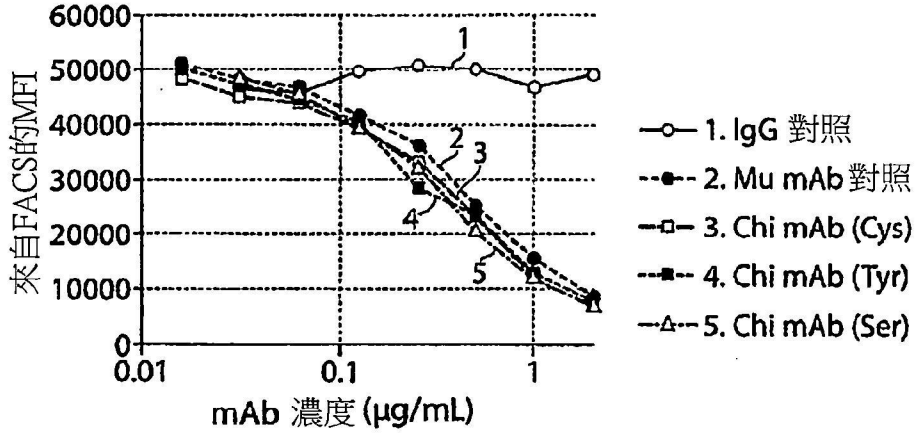
輕鏈

```
GL       DIVMTQSPSS LTVTAGEKVT MSCKSSQSLL NSGNQKNYLT WYQQKPGQPP KLLIYWASTR
Mu mAb   ---------- ---------- ---------- D------F-- ---------- ----F-----
```

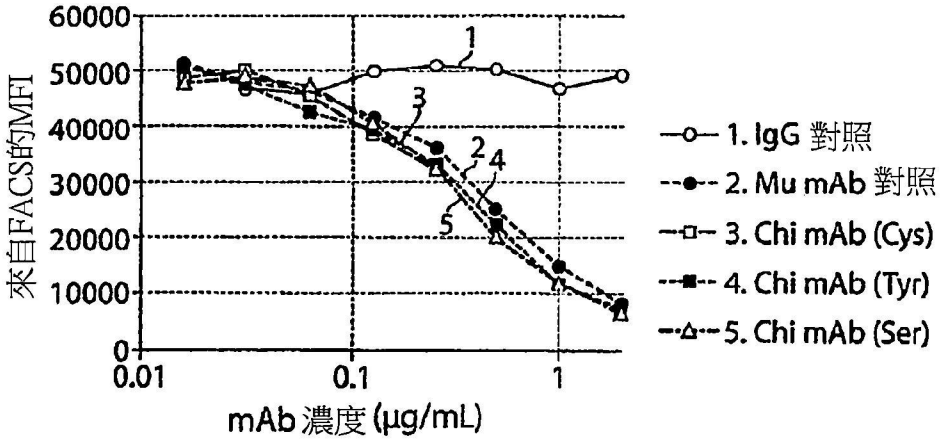
【圖 2A】

```
mAb        C   T   F   G   G   G   T   K   L   E   I   K
mAb    g tgc acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa
J2     - -a- --- --- --- --- --- --- --- --- --- --- ---c
J2         Y
```

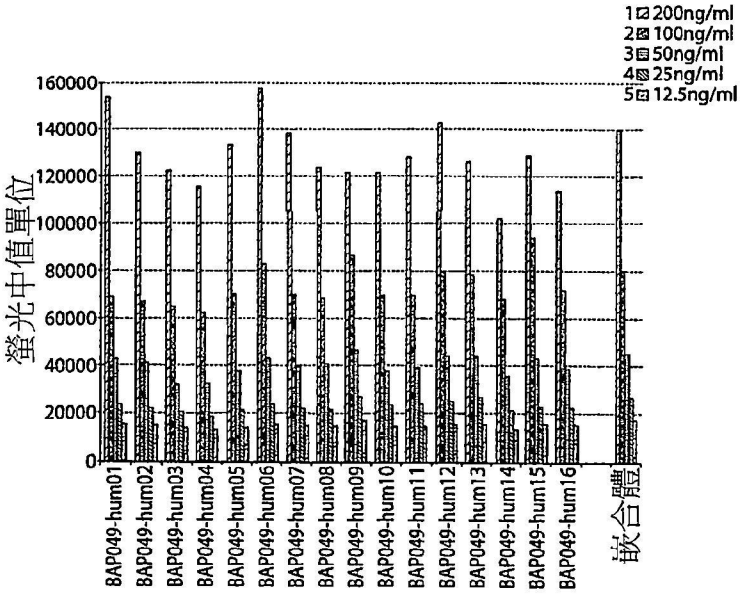
【圖 2B】


60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
來自FACS的MFI
0.01
0.1
1
mAb 濃度 (μg/mL)
1
2
3
4
5
1. IgG 對照
2. Mu mAb對照
3. Chi mAb (Cys)
4. Chi mAb (Tyr)
5. Chi mAb (Ser)

【圖 3A】


60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
來自FACS的MFI
0.01
0.1
1
mAb 濃度 (μg/mL)
1
2
3
4
5
1. IgG 對照
2. Mu mAb 對照
3. Chi mAb (Cys)
4. Chi mAb (Tyr)
5. Chi mAb (Ser)

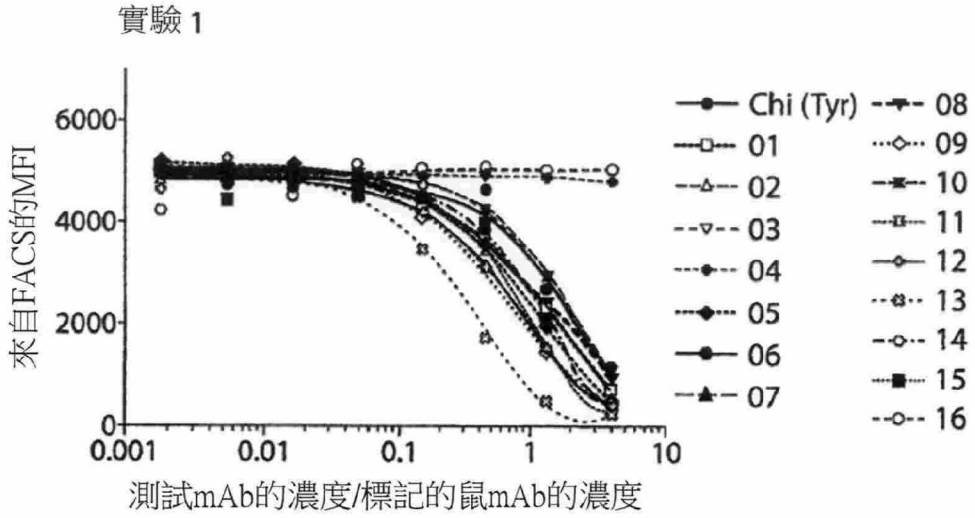
【圖 3B】



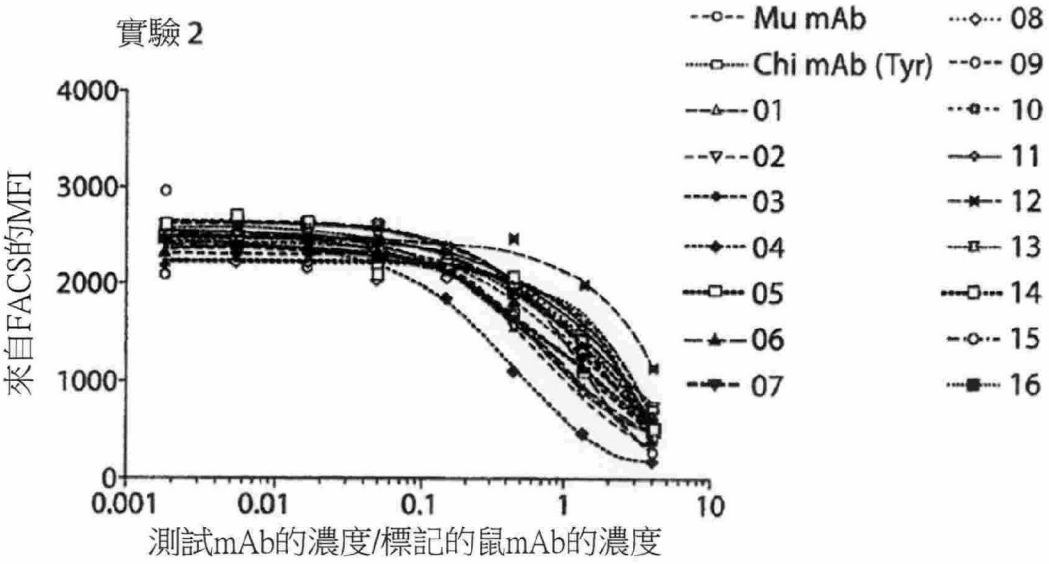
【圖 4】

殖株編號	濃度 μg/mL	序列					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
		4種獨特的HC			9種獨特的LC		
1	23.3	a	a	a	b	a	c
2	45.5	a	a	a	e	a	b
3	58.4	a	b	b	e	a	b
4	52.9	a	b	b	b	b	d
5	30	a	a	a	b	b	d
6	7.9	a	a	a	c	a	a
7	24.9	a	a	a	b	b	a
8	32.8	a	b	b	a	a	a
9	16.3	a	a	a	a	a	a
10	61.5	a	b	b	b	a	a
11	31.4	a	a	a	b	a	a
12	34.8	a	a	a	e	c	a
13	8.6	a	a	a	d	b	a
14	48.4	b	b	b	b	a	a
15	20.7	b	b	b	a	a	a
16	32.8	a	c	b	a	a	a

【圖 5】


實驗 1
來自FACS的MFI
6000
4000
2000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
測試mAb的濃度/標記的鼠mAb的濃度
Chi (Tyr)
01
02
03
04
05
06
07
08
09
10
11
12
13
14
15
16

【圖 6A】

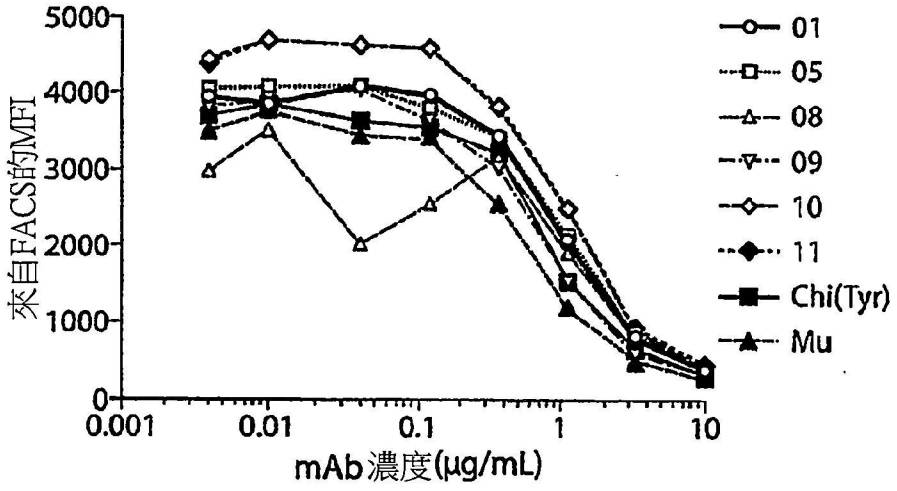

實驗 2
來自FACS的MFI
4000
3000
2000
1000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
測試mAb的濃度/標記的鼠mAb的濃度
Mu mAb
Chi mAb (Tyr)
01
02
03
04
05
06
07
08
09
10
11
12
13
14
15
16

【圖 6B】

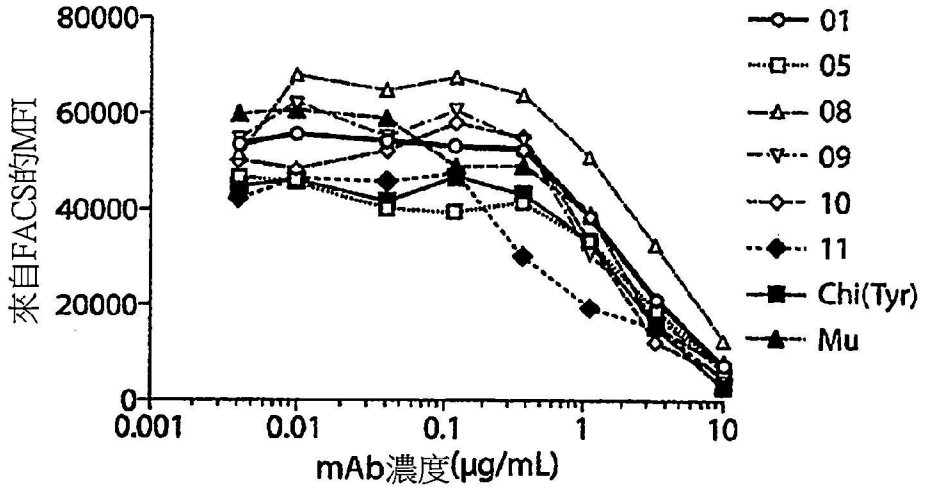
殖株編號	濃度 μg/mL	序列						排序	競爭結合		排序
		HC			LC			FACS數據	第1次實驗	第2次實驗*	
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3				
嵌合	20.6	4種獨特的HC			9種獨特的LC						
1	23.3	a	a	a	b	a	c	2	7	2	A
2	45.5	a	a	a	e	a	b	6	3	2	D
3	58.4	a	b	b	e	a	b	7	8	14	E
4	52.9	a	b	b	b	b	d	14	15	15	B
5	30	a	a	a	b	b	d	5	5		A
6	7.9	a	a	a	c	a	a	1	7	3	D
7	24.9	a	a	a	b	b	a	4	7		D
8	32.8	a	b	b	a	a	a	7	7	4	C
9	16.3	a	a	a	a	a	a	7	2	4	B
10	61.5	a	b	b	b	a	a	7	6		C
11	31.4	a	a	a	b	a	a	6	4		B
12	34.8	a	a	a	e	c	a	3	8	16	D
13	8.6	a	a	a	d	b	a	6	1	1	D
14	48.4	b	b	b	b	a	a	16	7	15	C
15	20.7	b	b	b	a	a	a	6	7	15	C
16	32.8	a	c	b	a	a	a	15	16	15	C

*空白表格意指比4更差

【圖 7】


5000
4000
3000
2000
1000
0
來自FACS的MFI
0.001
0.01
0.1
1
10
mAb濃度(μg/mL)
01
05
08
09
10
11
Chi(Tyr)
Mu

【圖 8A】


80000
60000
40000
20000
0
來自FACS的MFI
0.001
0.01
0.1
1
10
mAb濃度(μg/mL)
01
05
08
09
10
11
Chi(Tyr)
Mu

【圖 8B】

```
                          10        20        30        40        50        60
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-HC      QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum01-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum02-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum05-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum06-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum07-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum09-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum11-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum12-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum13-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum03-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum04-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum08-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum10-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum14-HC    QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum15-HC    QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum16-HC    EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNF

                          70        80        90       100       110
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|..
BAP049-chi-HC      DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum01-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum02-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum05-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum06-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum07-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum09-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum11-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum12-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum13-HC    DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum03-HC    DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum04-HC    DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum08-HC    DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum10-HC    DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum14-HC    DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum15-HC    DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum16-HC    DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
```

【圖 9A】

```
                          10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-HC       QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum01-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G.............AT......M.............
BAP049-hum02-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G.............AT......M.............
BAP049-hum05-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G.............AT......M.............
BAP049-hum06-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G.............AT......M.............
BAP049-hum07-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G.............AT......M.............
BAP049-hum09-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G.............AT......M.............
BAP049-hum11-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G.............AT......M.............
BAP049-hum12-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G.............AT......M.............
BAP049-hum13-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G.............AT......M.............
BAP049-hum03-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G...........I..S.SR....L.............
BAP049-hum04-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G...........I..S.SR....L.............
BAP049-hum08-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G...........I..S.SR....L.............
BAP049-hum10-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G...........I..S.SR....L.............
BAP049-hum14-HC     ....V...A.VKK.....V................I..S.SR....L.............
BAP049-hum15-HC     ....V...A.VKK.....V................I..S.SR....L.............
BAP049-hum16-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G.............A.......M.............

                          70        80        90        100       110
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|..
BAP049-chi-HC       DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum01-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum02-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum05-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum06-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum07-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum09-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum11-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum12-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum13-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum03-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum04-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum08-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum10-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum14-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum15-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum16-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
```

【圖 9B】

```
                          10        20        30        40        50        60
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-LC      DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR
BAP049-hum08-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum09-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum15-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum16-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum10-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum11-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum14-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum06-LC    DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum07-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum13-LC    DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum12-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTR
BAP049-hum02-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum03-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum01-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum04-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum05-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR

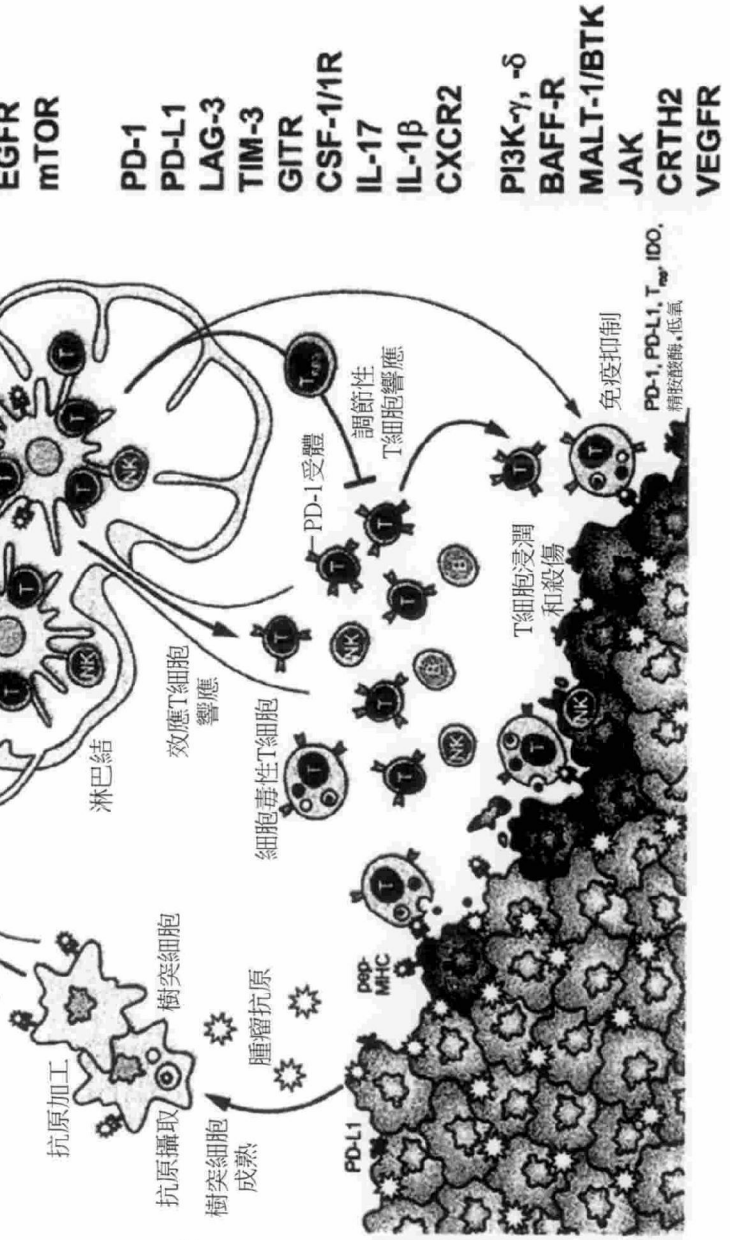
                          70        80        90        100       110
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|...
BAP049-chi-LC      ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIK
BAP049-hum08-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum09-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum15-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum16-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum10-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum11-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum14-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum06-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum07-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum13-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum12-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum02-LC    ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum03-LC    ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum01-LC    ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum04-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum05-LC    ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
```

【圖 10A】

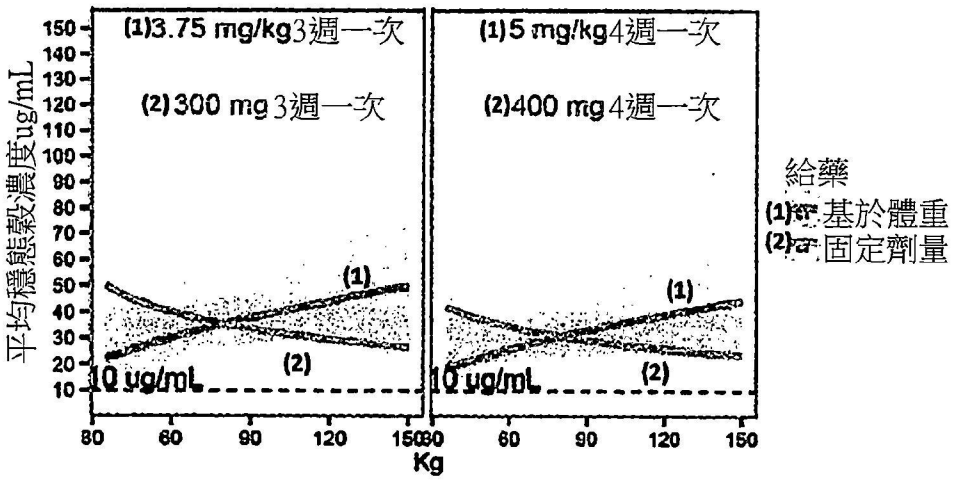
```
                          10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-LC       DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR
BAP049-hum08-LC     E..L....DFQS..PK....IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum09-LC     E..L....DFQS..PK....IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum15-LC     E..L....DFQS..PK....IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum16-LC     E..L....DFQS..PK....IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum10-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................A.R...Y.....
BAP049-hum11-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................A.R...Y.....
BAP049-hum14-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................A.R...Y.....
BAP049-hum06-LC     ......T.L..P..P..PASI..........................A.R...Y.....
BAP049-hum07-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................KA.....Y.....
BAP049-hum13-LC     .V......L..P..L.QPASI..........................KA.....Y.....
BAP049-hum12-LC     ..Q........SASV.DR..IT.....................L.....S.Q...Y.....
BAP049-hum02-LC     ..Q........SASV.DR..IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum03-LC     ..Q........SASV.DR..IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum01-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................A.R...Y.....
BAP049-hum04-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................KA.....Y.....
BAP049-hum05-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................KA.....Y.....

                          70        80        90        100       110
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|...
BAP049-chi-LC       ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIK
BAP049-hum08-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum09-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum15-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum16-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum10-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum11-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum14-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum06-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum07-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum13-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum12-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum02-LC     ...I.P..S...YG.......NNIES..A.Y.F........Y...........
BAP049-hum03-LC     ...I.P..S...YG.......NNIES..A.Y.F........Y...........
BAP049-hum01-LC     .....S..S....G.E.....L.PD.F.T..........Y...........
BAP049-hum04-LC     .....S..S....G....F....L.P..I.T..........Y...........
BAP049-hum05-LC     .....S..S....G....F....L.P..I.T..........Y...........
```

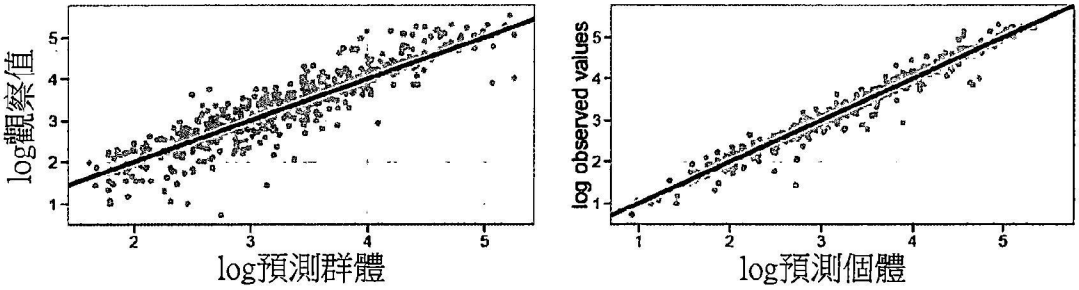
【圖 10B】


GITR
PD-1
PD-L1
IAP
EGFR
mTOR
PD-1
PD-L1
LAG-3
TIM-3
GITR
CSF-1/1R
IL-17
IL-1β
CXCR2
PI3Kγ, -δ
BAFF-R
MALT-1/BTK
JAK
CRTH2
VEGFR
STING
TLR7
TIM-3
VEGFR
c-MET
抗原呈遞
T細胞活化
淋巴結
效應T細胞
響應
細胞毒性T細胞
PD-1受體
調節性
T細胞響應
免疫抑制
PD-1, PD-L1, T_{reg}, IDO,
精胺酸酶, 低氧
T細胞浸潤
和殺傷
抗原加工
抗原攝取
樹突細胞
樹突細胞
成熟
腫瘤抗原
pep-MHC
PD-L1

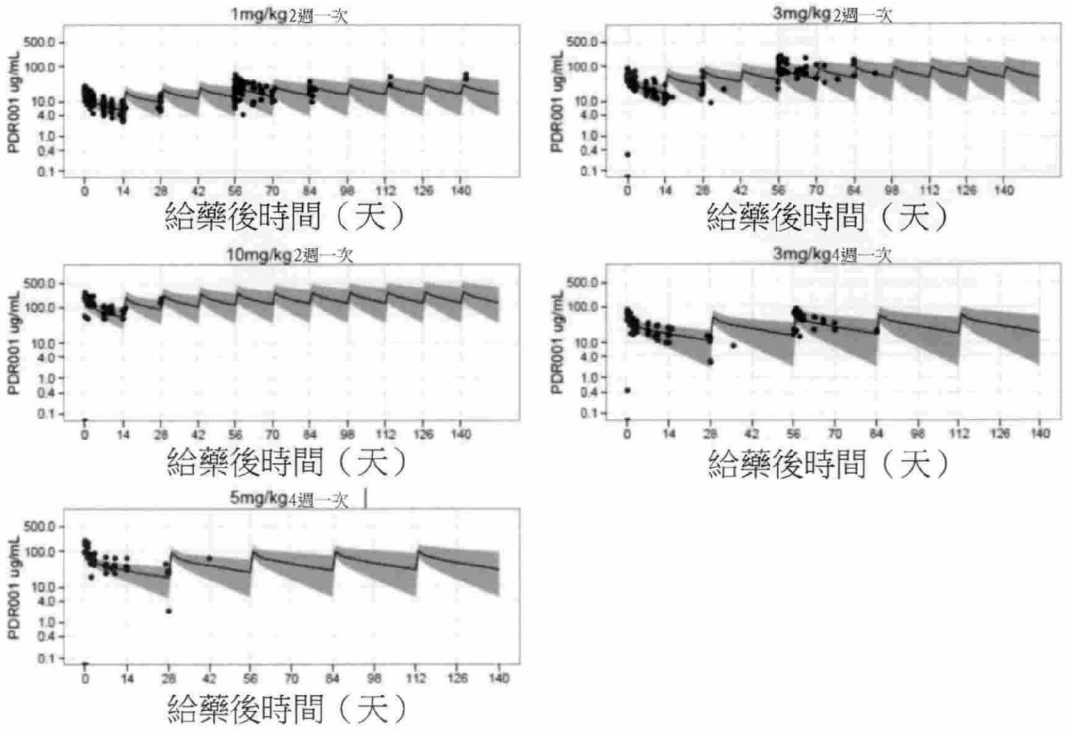
【圖 11】


(1)3.75 mg/kg3週一次
(2)300 mg 3週一次
(1)5 mg/kg4週一次
(2)400 mg 4週一次
平均穩態穀濃度ug/mL
10 ug/mL
(1)
(2)
Kg
給藥
(1) 基於體重
(2) 固定劑量

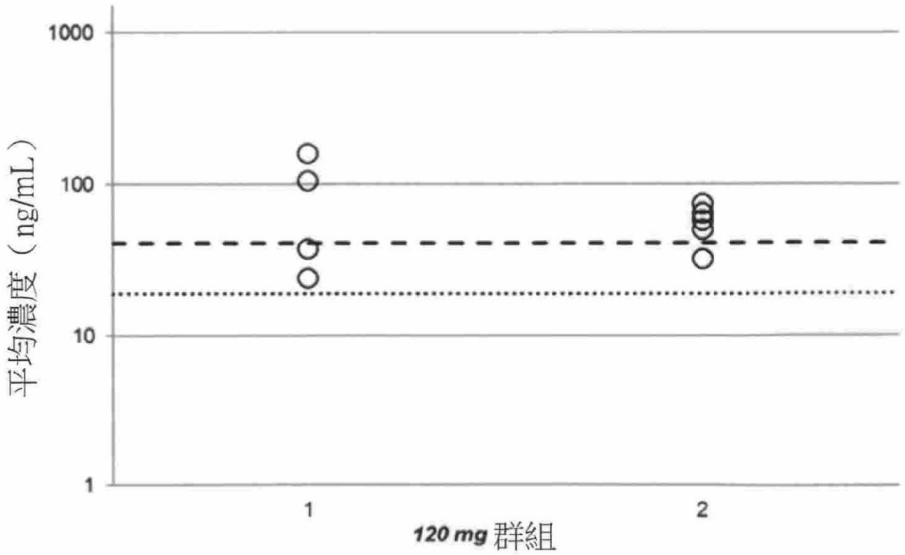
【圖 12】


log觀察值
log預測群體
log observed values
log預測個體

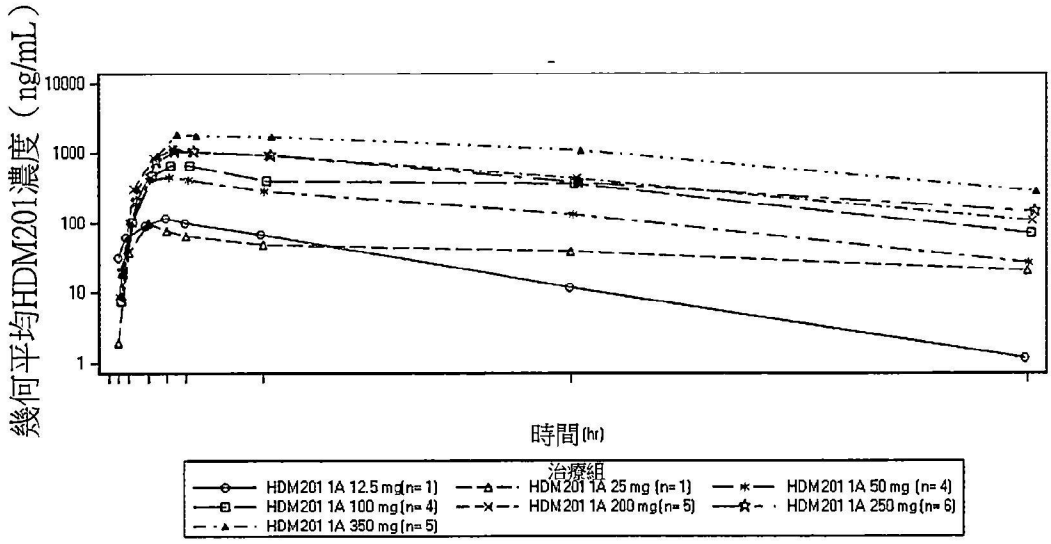
【圖 13】


1mg/kg2週一次
3mg/kg2週一次
10mg/kg2週一次
3mg/kg4週一次
5mg/kg4週一次
PDR001 ug/mL
500.0
100.0
10.0
4.0
1.0
0.4
0.1
0
14
28
42
56
70
84
98
112
126
140
給藥後時間（天）

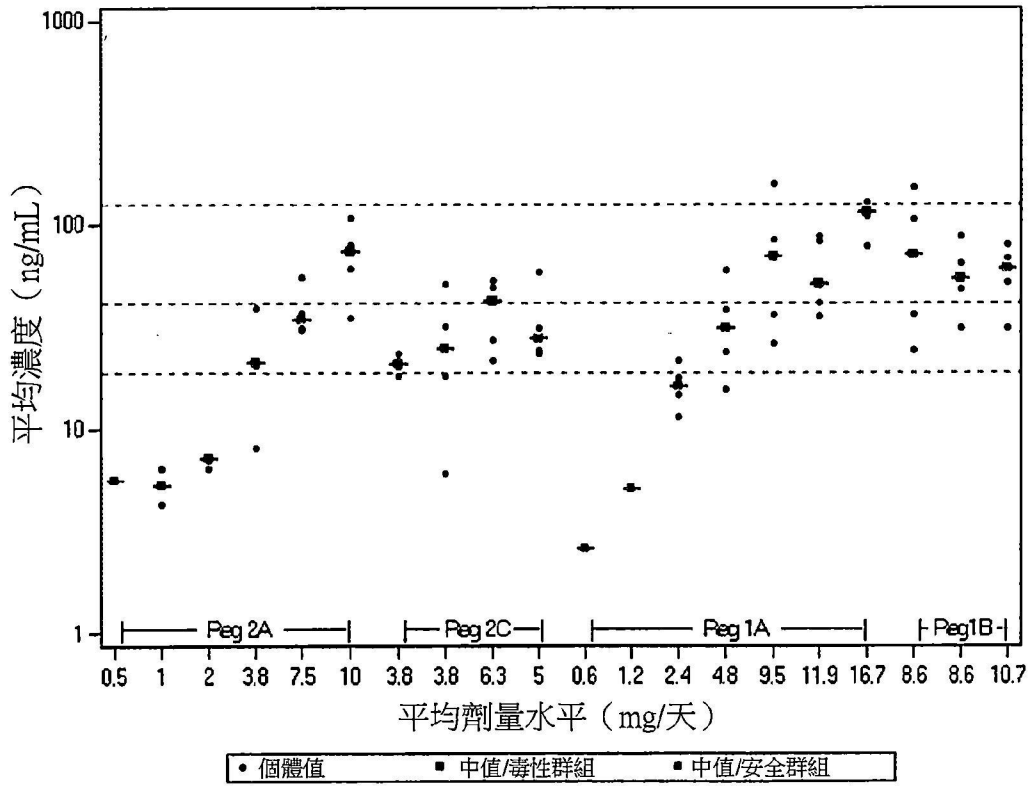
【圖 14】


1000
100
10
1
平均濃度（ng/mL）
1
2
120 mg 群組

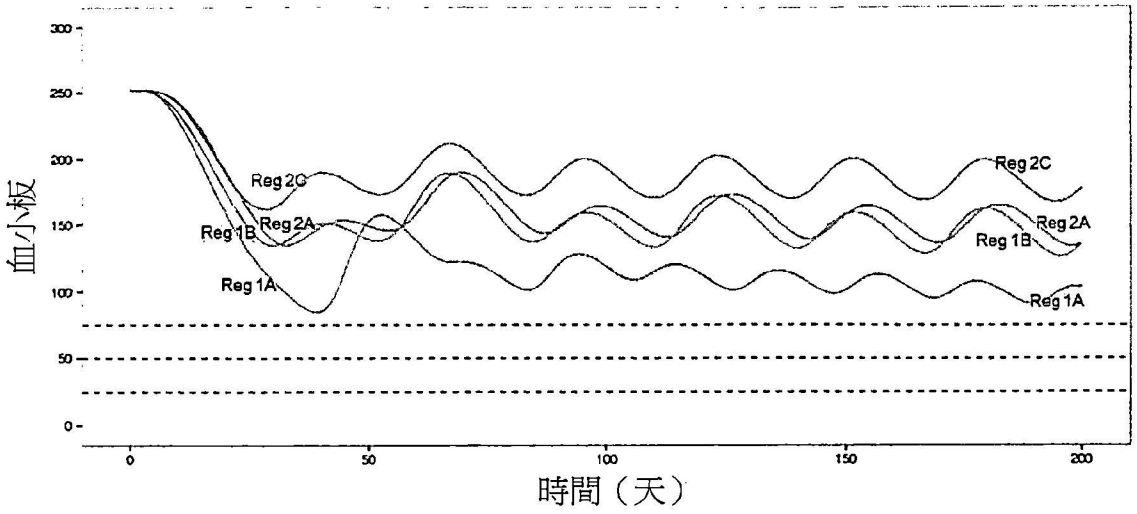
【圖 15】


幾何平均HDM201濃度（ng/mL）
10000
1000
100
10
1
時間(hr)
治療組
HDM201 1A 12.5 mg(n= 1)
HDM201 1A 25 mg (n= 1)
HDM201 1A 50 mg (n= 4)
HDM201 1A 100 mg(n= 4)
HDM201 1A 200 mg(n= 5)
HDM201 1A 250 mg(n= 6)
HDM201 1A 350 mg(n= 5)

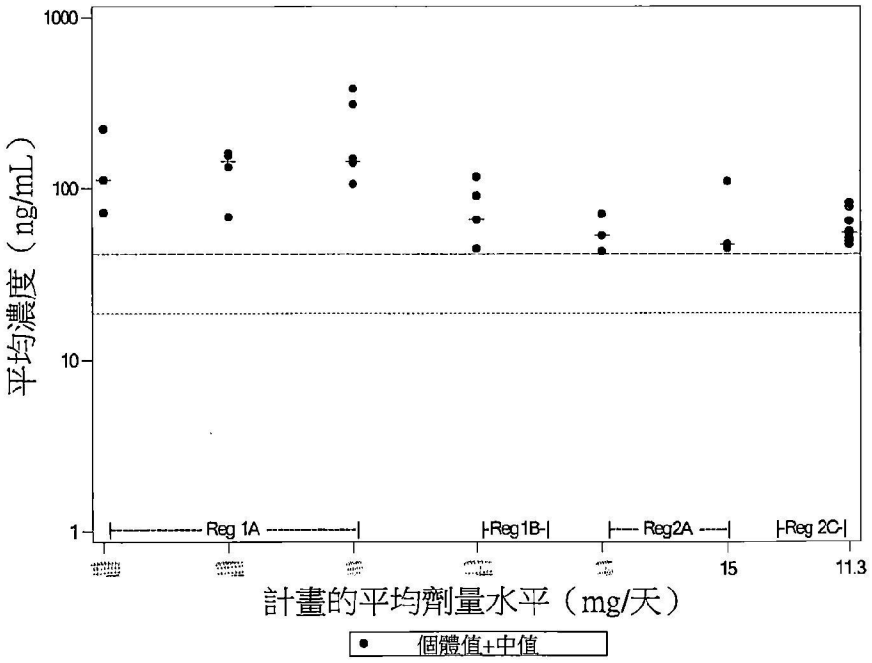
【圖 16】


平均濃度（ng/mL）
1000
100
10
1
Peg 2A
Peg 2C
Peg 1A
Peg1B
0.5 1 2 3.8 7.5 10 3.8 3.8 6.3 5 0.6 1.2 2.4 4.8 9.5 11.9 16.7 8.6 8.6 10.7
平均劑量水平（mg/天）
個體值
中值/毒性群組
中值/安全群組

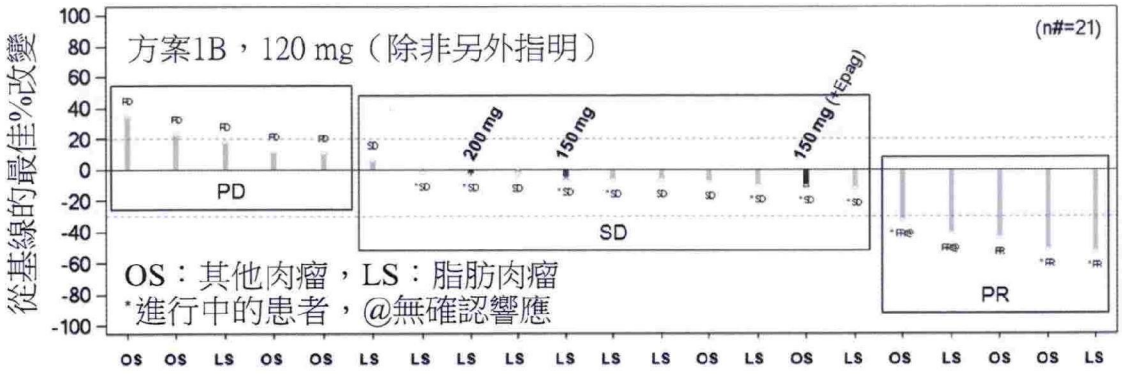
【圖 17】


血小板
300
250
200
150
100
50
0
0
50
100
150
200
時間（天）
Reg 2C
Reg 2A
Reg 1B
Reg 1A
Reg 2C
Reg 2A
Reg 1B
Reg 1A

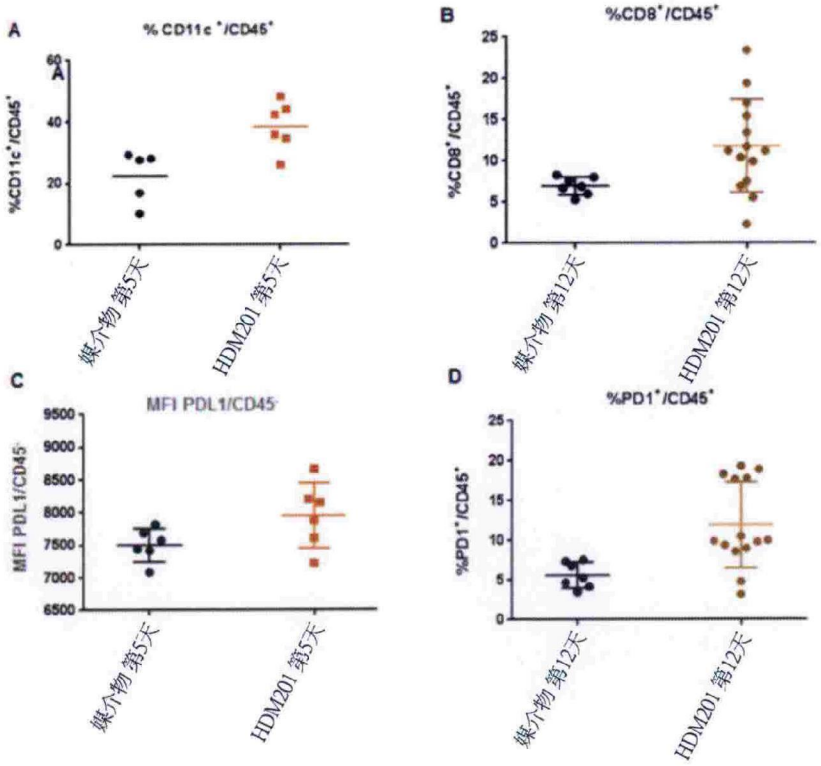
【圖 18】


平均濃度（ng/mL）
1000
100
10
1
Reg 1A
Reg1B
Reg2A
Reg 2C
15
11.3
計畫的平均劑量水平（mg/天）
個體值+中值

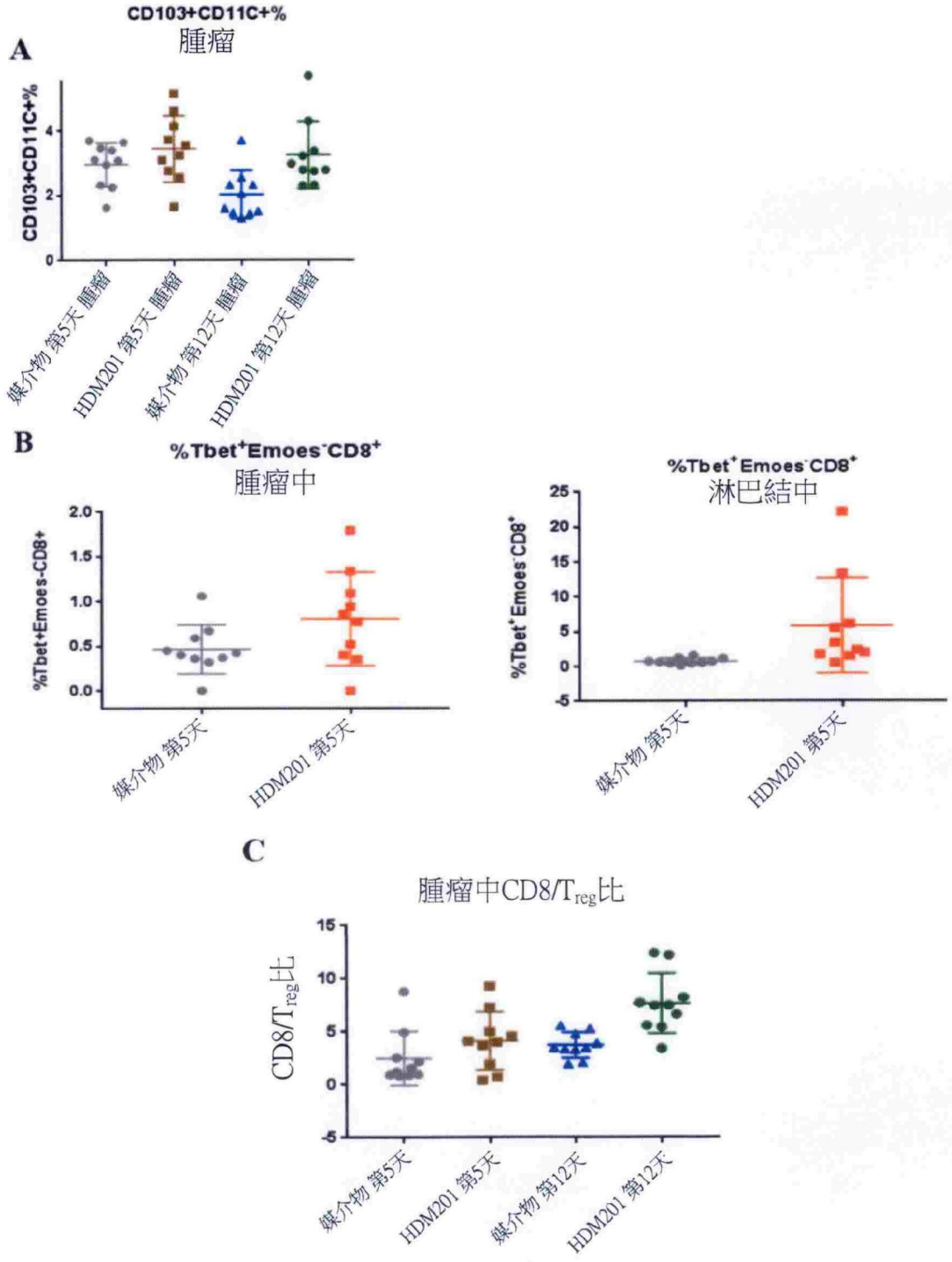
【圖 19】


從基線的最佳%改變
方案1B，120 mg（除非另外指明）
(n#=21)
PD
SD
PR
200 mg
150 mg
150 mg (+Epag)
OS：其他肉瘤，LS：脂肪肉瘤
*進行中的患者，@無確認響應

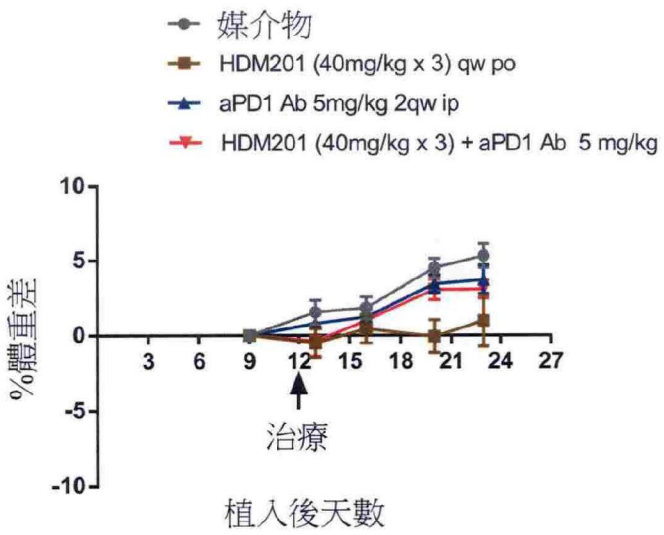
【圖 20】


A
%CD11c+/CD45+
媒介物 第5天
HDM201 第5天
B
%CD8+/CD45+
媒介物 第12天
HDM201 第12天
C
MFI PDL1/CD45
媒介物 第5天
HDM201 第5天
D
%PD1+/CD45+
媒介物 第12天
HDM201 第12天

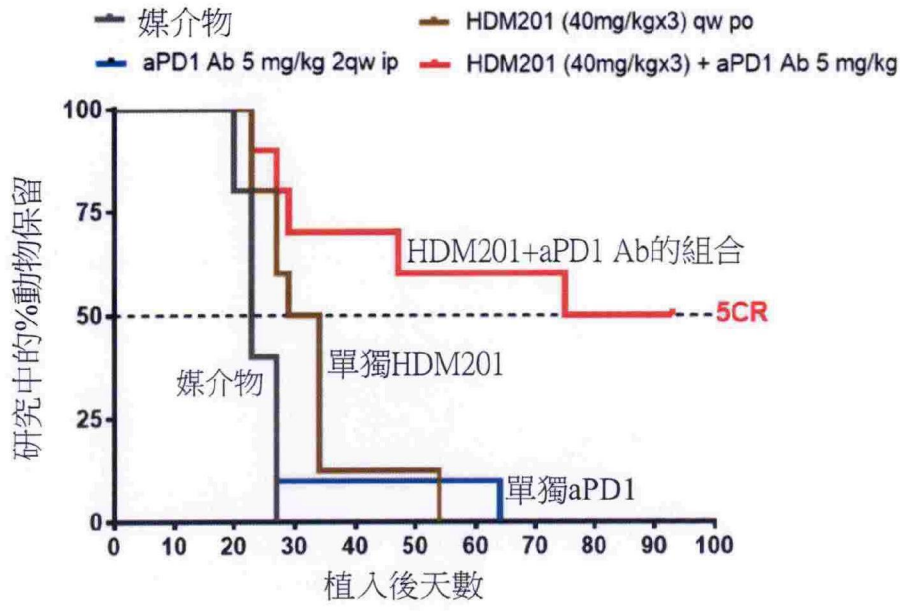
【圖 21】


A
CD103+CD11C+%
腫瘤
CD103+CD11C+%
媒介物 第5天 腫瘤
HDM201 第5天 腫瘤
媒介物 第12天 腫瘤
HDM201 第12天 腫瘤
B
%Tbet+Emoes-CD8+
腫瘤中
%Tbet+Emoes-CD8+
媒介物 第5天
HDM201 第5天
%Tbet+Emoes-CD8+
淋巴結中
%Tbet+Emoes-CD8+
媒介物 第5天
HDM201 第5天
C
腫瘤中CD8/Treg比
CD8/Treg比
媒介物 第5天
HDM201 第5天
媒介物 第12天
HDM201 第12天

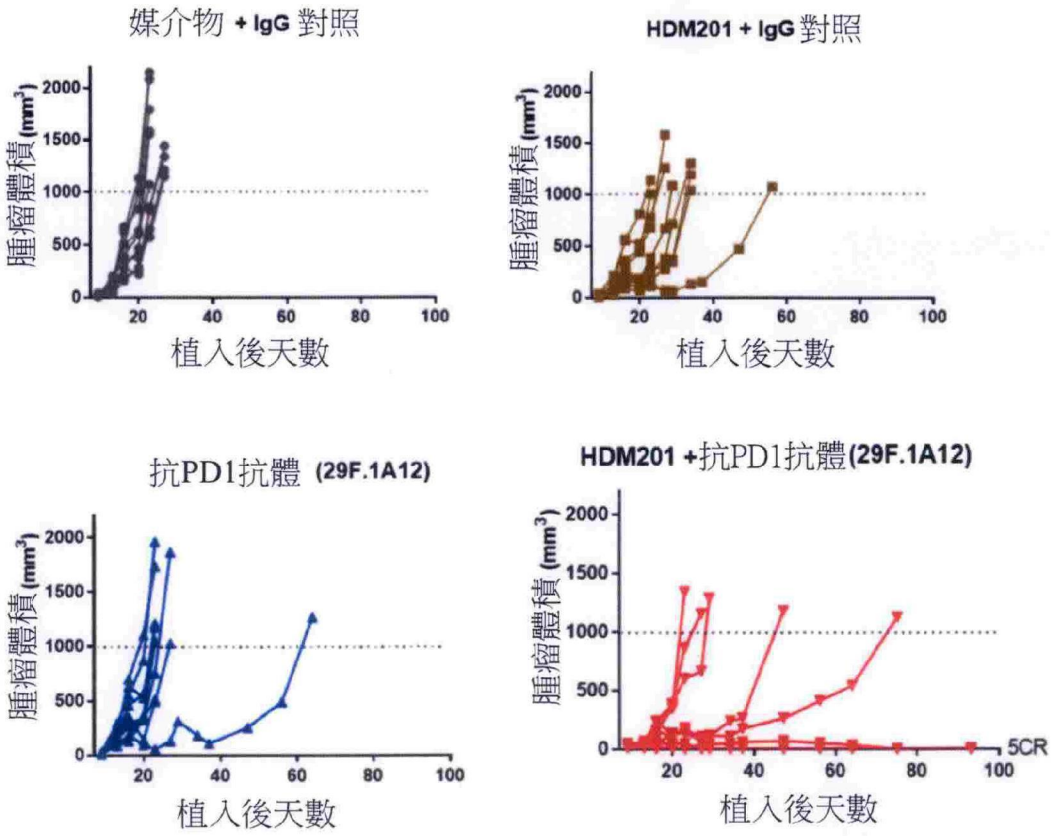
【圖 22】


媒介物
HDM201 (40mg/kg x 3) qw po
aPD1 Ab 5mg/kg 2qw ip
HDM201 (40mg/kg x 3) + aPD1 Ab 5 mg/kg
%體重差
10
5
0
-5
-10
3
6
9
12
15
18
21
24
27
治療
植入後天數

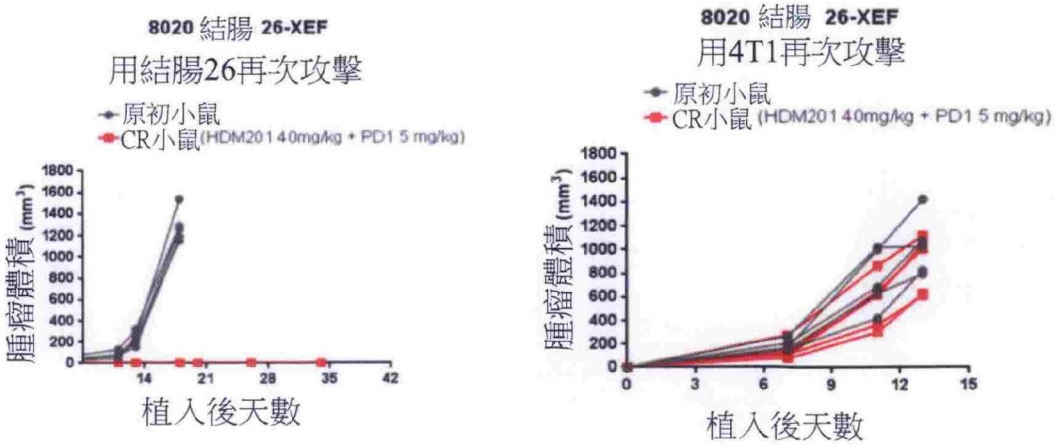
【圖 23】


媒介物
HDM201 (40mg/kgx3) qw po
aPD1 Ab 5 mg/kg 2qw ip
HDM201 (40mg/kgx3) + aPD1 Ab 5 mg/kg
研究中的%動物保留
100
75
50
25
0
HDM201+aPD1 Ab的組合
5CR
單獨HDM201
媒介物
單獨aPD1
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
植入後天數

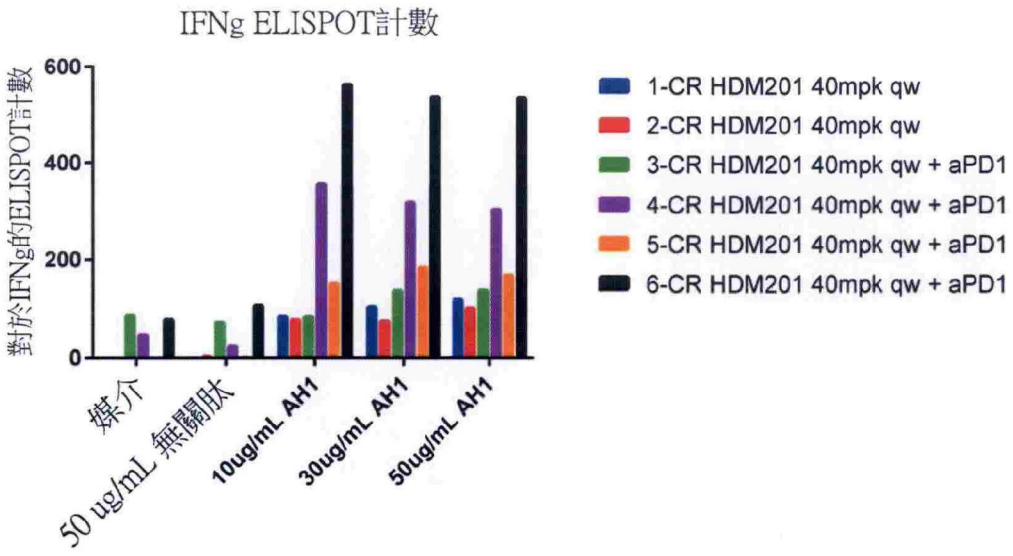
【圖 24】


媒介物 + IgG 對照
腫瘤體積 (mm³)
植入後天數
HDM201 + IgG 對照
腫瘤體積 (mm³)
植入後天數
抗PD1抗體 (29F.1A12)
腫瘤體積 (mm³)
植入後天數
HDM201 +抗PD1抗體(29F.1A12)
腫瘤體積 (mm³)
5CR
植入後天數

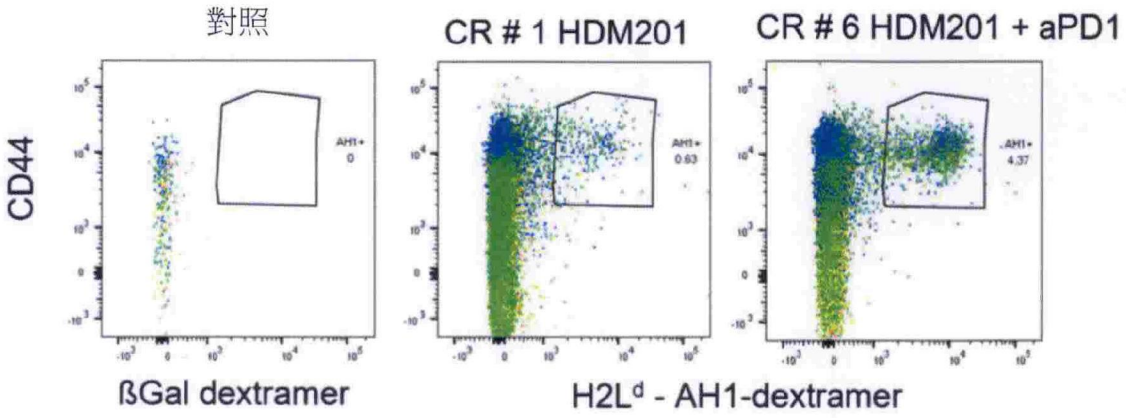
【圖 25】


8020 結腸 26-XEF
用結腸26再次攻擊
原初小鼠
CR小鼠(HDM201 40mg/kg + PD1 5 mg/kg)
腫瘤體積 (mm³)
植入後天數
8020 結腸 26-XEF
用4T1再次攻擊
原初小鼠
CR小鼠 (HDM201 40mg/kg + PD1 5 mg/kg)
腫瘤體積 (mm³)
植入後天數

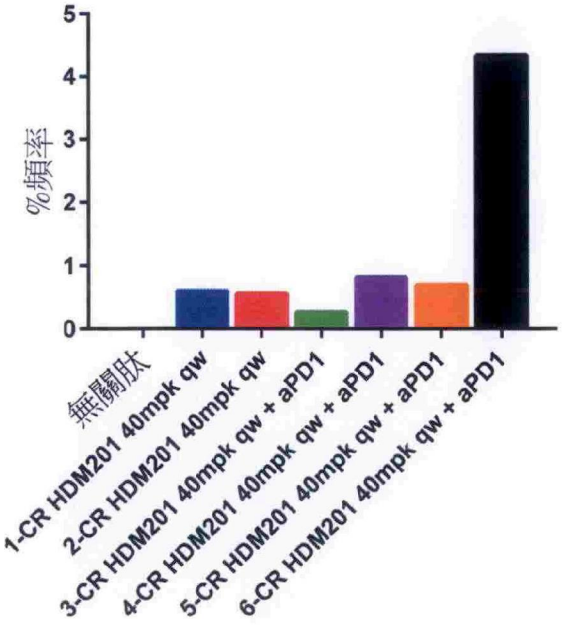
【圖 26】


IFNg ELISPOT計數
對於IFNg的ELISPOT計數
600
400
200
0
媒介
50 ug/mL 無關肽
10ug/mL AH1
30ug/mL AH1
50ug/mL AH1
1-CR HDM201 40mpk qw
2-CR HDM201 40mpk qw
3-CR HDM201 40mpk qw + aPD1
4-CR HDM201 40mpk qw + aPD1
5-CR HDM201 40mpk qw + aPD1
6-CR HDM201 40mpk qw + aPD1

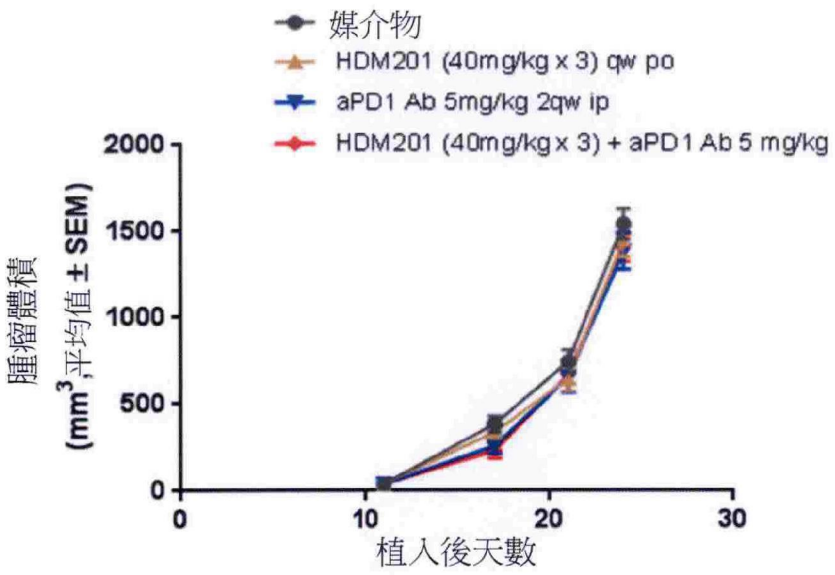
【圖 27】


對照
CR # 1 HDM201
CR # 6 HDM201 + aPD1
CD44
ßGal dextramer
H2L^d - AH1-dextramer

【圖 28】

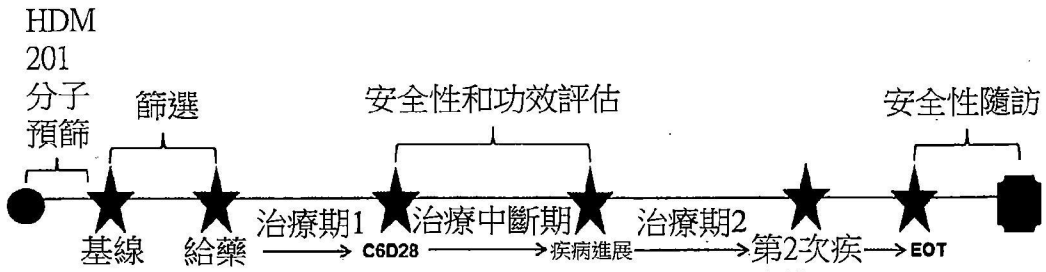

%頻率
0
1
2
3
4
5
無關肽
1-CR HDM201 40mpk qw
2-CR HDM201 40mpk qw
3-CR HDM201 40mpk qw + aPD1
4-CR HDM201 40mpk qw + aPD1
5-CR HDM201 40mpk qw + aPD1
6-CR HDM201 40mpk qw + aPD1

【圖 29】



在第12天開始治療

【圖 30】



（用於治療期2的基線）病進展

在與諾華公司討論後，具有疾病進展與臨床益處的證據的患者可以繼續研究治療

【圖 31】